

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-504335

(P2000-504335A)

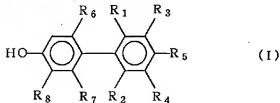
(43) 公表日 平成12年4月11日 (2000.4.11)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/05		A 6 1 K 31/05	
A 6 1 P 5/30		31/00	6 0 6 C
A 6 1 K 31/055		31/055	
31/06		31/06	
31/137		31/135	6 0 2
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 88 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平9-527365	(71) 出願人	ヘキスト マリオン ルセル
(86) (22) 出願日	平成9年1月30日 (1997.1.30)		フランス国 エフ92800 ビュトー, テラ
(85) 翻訳文提出日	平成10年8月3日 (1998.8.3)		ス ペリニ, 1
(86) 国際出願番号	P C T / F R 9 7 / 0 0 1 8 3	(72) 発明者	ルスュイス, ドミニク
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 2 7 8 4 6		フランス国 エフ75018 パリ, リュ カ
(87) 国際公開日	平成9年8月7日 (1997.8.7)		ゾット, 2
(31) 優先権主張番号	9 6 / 0 1 2 1 1	(72) 発明者	トゥーシュ, ジャンジョルジュ
(32) 優先日	平成8年2月1日 (1996.2.1)		フランス国 エフ83500 バンタン, リュ
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		ラボワジエ, 3, パティマン 3, レジ
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP, US		ダンス ラボワジエ
		(74) 代理人	弁理士 倉内 基弘 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 ビフェニル化合物及びエストロゲン剤としてのその使用

(57) 【要約】

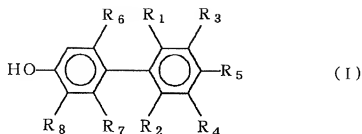
本発明の主題は、一般式 (I) :



【式中、R₅は- [A] -CH₃、- [A] -C (OH) Z Z' 又は- [A] -C (O) Z' 基 (ここで、- [A] -はアルキレン、アルケニレン若しくはアルキレン基又は単結合を表わし、Z、Z' 及びZ'' は水素原子又は随意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル若しくはアリール基を表わす) を表わし、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈は明細書に規定した通りである】の化合物、薬剤としてのそれらの使用、それらを含む製薬組成物、それらの製造方法及び該方法の中間体にある。

【特許請求の範囲】

1. 一般式 (I) :



{式中、 R_1 及び R_2 は同一であっても異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオルメチル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ若しくはジアルキルアミノ基 (ここで、アルキル基は 1～8 個の炭素原子を有する)、 $-NR_A R_B$ 基 (ここで、 R_A 及び R_B はそれらが結合している窒素原子と共に五又は六員の飽和又は不飽和複素環を形成し、この環は N、O 及び S から選択される別の複素原子を随意に含有していてもよい)、多くとも 8 個の炭素原子を有し且つ随意に置換された直鎖状若しくは分枝鎖状アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、6～14 個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基、7～15 個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアルアルキル基又は $-CH(OH)-Y$ 若しくは $-C(O)-Y$ 基 (ここで、 Y は 1～8 個の炭素原子を有する置換若しくは非置換アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基又は 6～14 個の炭素原子を有する置換若しくは非置換アリール基を表わす) を表わし、 R_3 は R_1 と一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ 基を形成することもでき、

R_3 及び R_4 は同一であっても異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子又は 1～8 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_3 は R_1 と一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ 基を形成することもでき、

R_6 及び R_7 は同一であっても異なってもよく、水素原子又はハロゲン原子を表わし、

R_8 は水素原子又は随意に置換されたベンジル基を表わし、

R_5 は $-[A]-CH_3$ 、 $-[A]-C(OH)Z Z'$ 又は $-[A]-C(O)Z''$ 基 (こ

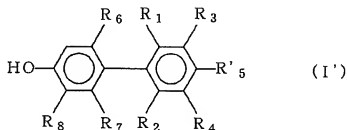
こで、 $-[A]-$ は多くとも8個の炭素原子を有する直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン基又は単結合を表わし、 Z 、 Z' 及び Z'' は水素原子、8個までの炭素原子を有し且つ随意に置換されたアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基又は6～14個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基を表わす)を表わす)

の化合物

(但し、 R_8 が $-[A]-C(O)Z''$ 基を表わし、 $-[A]-$ が単結合であり、 Z'' が1～8個の炭素原子を有するアルキル基であり且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が水素原子である化合物は除くものとする)

又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

2. 一般式(I')



(式中、各記号は、

(1) R'_5 が請求項1記載の通りの $-[A]-CHO$ 基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が請求項1記載の通りであり、但し、 $[A]$ が単結合であり且つ R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が水素原子である場合には R_1 及び R_2 が同時に水素原子を表わすことはできない；

(2) R'_5 が請求項1記載の通りの $-[A]-C(OH)ZZ'$ 基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が請求項1記載の通りであり、但し、 $[A]$ が単結合であり且つ R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が水素原子である場合には R_1 及び R_2 が同時に水素原子を表わすことはできない；

(3) R'_5 が請求項1記載の通りの $-[A]-CH_3$ 基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、

R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が請求項1記載の通りであり、但し、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7

及びR₈が水素原子である場合にはR₁及びR₂が同時に水素原子を表わすことはできず、また、R₁、R₂、R₃若しくはR₄はアルキル基若しくはハロゲン原子を表わすことができない；

又は

(4) R'₅が請求項1記載の通り-[A]-C(O)Z"基を表わし且つR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が請求項1記載の通りであり、但し、[A]が単結合であり、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が水素原子であり且つZ"が1～8個の炭素原子を有するアルキル基である場合にはR₁及びR₂が同時に水素原子を表わすことはできず、そしてR₁及びR₂がニトロ若しくはヒドロキシル基を表わすことはできない；

のいずれかである)

に相当する請求項1記載の一般式(I)の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

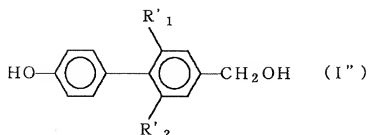
3. R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が請求項2記載の通りであり且つ-[A]-が単結合を表わす請求項2記載の一般式(I')の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

4. R'₅が-CH₂OH基を表わす請求項2又は3記載の一般式(I')の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

5. R₆、R₇及びR₈が水素原子である請求項2～4のいずれかに記載の一般式(I')の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

6. R₁及びR₂が同一又は異種のハロゲン原子であり且つR₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が水素原子である請求項2～5のいずれかに記載の一般式(I')の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

7. 一般式(I'')：



(式中、 R'_1 は6～14個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基を表わし、

R'_2 はハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基を表わす)

に相当する請求項1記載の式(I)の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

8. R'_1 が3～16個の炭素原子を有するジアルキルアミノアルキルオキシ基で置換されたフェニル基を表わす請求項7記載の一般式(I'')の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩から成る薬剤。

9. 名称が

- ・2, 6-ジブロム-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール、
- ・2, 6-ジクロル-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール、
- ・2, 6-ジニトロ-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール、
- ・、
- ・1-[2-クロル-4'-ヒドロキシ-3-メチル-6-(1-メチルエチル)]-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-エタノン、
- ・2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール、
- ・1-[2-クロル-4'-ヒドロキシ-3-メチル-6-(1-メチルエチル)]-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-エタノール、
- ・4'-ヒドロキシ-2-トリフルオルメチル-(1, 1'-ビフェニル)-4-

ーメタノール、

・4'ーメチルー2'ートリフルオルメチルー(1, 1'ービフェニル)オール

、

・2, 6ージクロルー4'ーヒドロキシー(1, 1'ービフェニル)ー4ーカル
ボキサアルデヒド、

・2ークロルー4'ーヒドロキシー6ー(1ーメチルエチル)ー(1, 1'ービ
フェニル)ー4ーメタノール、

・2ークロルー4'ーヒドロキシー6ートリフルオルメチルー(1, 1'ービ
フェニル)ー4ーメタノール、

・2, 6ージクロルー4'ーヒドロキシー5'ー(フェニルメチル)ー(1, 1'
ービフェニル)ー4ーメタノール、

・2ーブロムー6ー[4ー[2ー(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]ヒ
ドロキシメチルー4'ーヒドロキシー(1, 1'ービフェニル)ー4ーメタノ
ール、

・[6ーブロムー4'ーヒドロキシー4ー(ヒドロキシメチル)ー(1, 1'ー
ビフェニル)ー2ーイル]ー[4ー[2ー(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニ
ル]メタノン、

・6'ーブロムー4ー[2ー(ジメチルアミノ)エトキシ]ー4''ーヒドロキシ
ー(1, 1' : 2', 1''ーテルフェニル)ー4'ーメタノール、

・4ー[2ー(ジメチルアミノ)エトキシ]ー4''ーヒドロキシー6'ーニトロ
ー(1, 1' : 2', 1''ーテルフェニル)ー4'ーメタノール

又は

・6'ークロルー4, 4''ージヒドロキシー(1, 1' : 2', 1''ーテルフェ
ニル)ー4'ーメタノール

である請求項1記載の一般式(I)の化合物から成る薬剤。

10. 請求項1～9のいずれかに記載の少なくとも一種の薬剤を活性成分とし
て含有する製薬組成物。

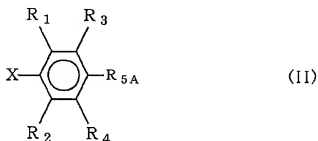
11. 請求項2記載の一般式(I')の化合物又はその酸若しくは塩基付加塩

。

12. 請求項3～6及び9のいずれかに記載の一般式(I')の化合物又はその酸若しくは塩基付加塩。

13. 請求項7又は8記載の一般式(I'')の化合物又はその酸若しくは塩基付加塩。

14. 請求項2又は11記載の式(I')の化合物の製造方法であって、次式(II)：

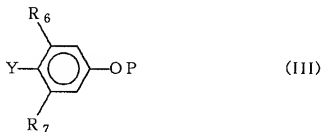


(式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は請求項2記載の通りであり、

R_{5A}は請求項2記載のR's、水素又はエステル化された若しくははされていない—[A]—COOHを表わし、

Xは水素原子、ハロゲン又は—OSO₂CF₃基を表わす)

の化合物に触媒の存在下で次式(III)：

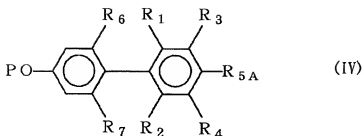


(式中、R₆及びR₇は前記の通りであり、

Yは水素原子、ハロゲン、B(OH)₂基又はS_n(R)₃基(ここで、Rは1～8個の炭素原子を有するアルキル基を表わす)を表わし、

Pは保護基を表わす)

の化合物を作用させて次式(IV)：



(式中、P、R₁、R₂、R₃、R₄、R_{5A}、R₆及びR₇は前記と同じ意味を有する)

の化合物を得て、

所望ならば又は必要ならば式 (I') の化合物を得るために式 (IV) の化合物を次の反応：

- ・フェノールの脱保護、
- ・R₈ = ベンジルの式 (I) の化合物を得るための脱ベンジル及び続いての転位、
- ・R₁ 又は R₂ が表わすことがある NO₂ 基の NH₂ への完全又は部分的還元、
- ・R₁、R₂、R₃ 又は R₄ が表わすことがある NH₂ の Br 又は I による置換、
- ・R_{5A} が水素原子を表わす場合のホルミル化反応、
- ・R_{5A} が表わすことがあるエステル化された -[A]-COOH 官能基の還元、
- ・鹼化、
- ・R_{5A} が表わすことがある -[A]-CHO 基の -[A]-CH₂OH 基への還元、
- ・R_{5A} が表わすことがある -[A]-CHO 基の -[A]-COOH 基への酸化、
- ・R_{5A} が表わすことがある -[A]-COOH 基のエステル化、
- ・R_{5A} が表わすことがあるアシル官能基の対応するアルコール又は対応するアルキル基への還元、
- ・R_{5A} が表わすことがある -[A]-CHO 官能基に対する -[A]-CH=CH-CHO 基を得るためのウィットティヒ (Wittig) 反応及び続いての式 -[A]-CH=CH-CH₂OH の対応するアルコールを得るための不飽和アルデヒドの還元、
- ・R_{5A} が表わすことがある -[A]-CHO 官能基に対する -[A]-CH₂-CH

O基を得るためのウィッティヒ反応及び続いての式 $-[A]-CH_2-CH_2OH$ の対応するアルコールを得るための $-[A]-CH_2-CHO$ アルデヒドの還元、

- ・ $[A]$ がアルケニレン又はアルキニレン二価基を表わす場合の還元反応、
- ・ R_{5a} が表わすことがあるアルデヒド、ケトン又はエステル化された酸に対する有機金属の作用、

- ・ NH_2 からのピロール基の形成、
- ・ NH_2 のS-アルキル基による置換

並びに

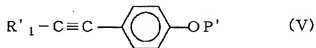
- ・酸又は塩基による塩形成

の一つ又は適宜にいくつかに適宜順序で付す

ことを特徴とする、前記方法。

15. 請求項7、8及び13のいずれかに記載の式(1")の化合物の製造方法であって、

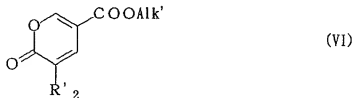
次式(V)：



(式中、 R'_1 は請求項7記載の通りであり、

P' は1～4個の炭素原子を有するアルキル基を表わす)

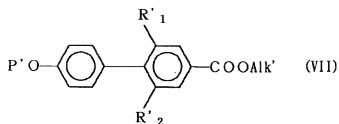
の化合物に次式(VI)：



(式中、 Alk' は1～4個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R'_2 は請求項7記載の通りである)

の化合物を作用させて請求項14記載の式(IV)の化合物に対応する次式(VII)：



(式中、Alk'、P'、R'₁及びR'₂は前記の通りである)

の化合物を得て、

次いでこの式(VII)の化合物にヒドロキシ官能基の脱保護剤及びエステル官能基の還元剤を作用させて式(I'')の化合物を得て、次いで所望ならば塩基又は酸を作用させて対応する塩を得る

ことを特徴とする、前記方法。

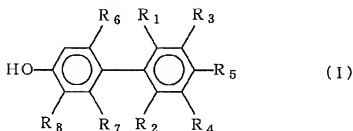
16. 新規の工業製品としての一般式(IV)の化合物(式(IV)においてR_{3a}がエステル化された又はされていない-[A]-COOH基を表わす化合物を除く)。

【発明の詳細な説明】

ビフェニル化合物及びエストロゲン剤としてのその使用

本発明は、薬剤としてのビフェニル化合物の使用、それらを含む製薬組成物、新規のビフェニル化合物、それらの製造方法及びこの方法の中間体に関する。

本発明の主題は、薬剤としての一般式 (I) :



(式中、 R_1 及び R_2 は同一であっても異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオルメチル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ若しくはジアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は1～8個の炭素原子を有する)、 $-NR_A R_B$ 基(ここで、 R_A 及び R_B はそれらが結合している窒素原子と共に五又は六員の飽和又は不飽和複素環を形成し、この環はN、O及びSから選択される別の複素原子を随意に含有してもよい)、多くとも8個の炭素原子を有し且つ随意に置換された直鎖状若しくは分枝鎖状アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、6～14個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基、7～15個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアルアルキル基又は $-CH(OH)-Y$ 若しくは $-C(O)-Y$ 基(ここで、Yは1～8個の炭素原子を有する置換若しくは非置換アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基又は6～14個の炭素原子を有する置換若しくは非置換アリール基を表わす)を表わし、 R_3 は R_1 と一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ 基を形成することもでき、

R_3 及び R_4 は同一であっても異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子又は1～8個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_3 は R_1 と一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ 基を形成することもでき、

R_6 及び R_7 は同一であっても異なってもよく、水素原子又はハロゲン原子を表わし、

R_8 は水素原子又は随意に置換されたベンジル基を表わし、

R_9 は $-[A]-CH_3$ 、 $-[A]-C(OH)ZZ'$ 又は $-[A]-C(O)Z''$ 基 (ここで、 $-[A]-$ は多くとも 8 個の炭素原子を有する直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン、アルケニレン若しくはアルキニレン基又は単結合を表わし、 Z 、 Z' 及び Z'' は水素原子、8 個までの炭素原子を有し且つ随意に置換されたアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基又は 6~14 個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基を表わす) を表わす)

の化合物

(但し、 R_9 が $-[A]-C(O)Z''$ 基を表わし、 $-[A]-$ が単結合であり、 Z'' が 1~8 個の炭素原子を有するアルキル基であり且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 が水素原子である化合物は除くものとする)
又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

ハロゲン原子とは、弗素、沃素、臭素及び塩素を表わす。

1~8 個の炭素原子を有するアルキルオキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びペントキシから選択される基が好ましい。

1~8 個の炭素原子を有するアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ及びブチルチオから選択される基が好ましい。

1~8 個の炭素原子を有するアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ及びペンチルアミノ基から選択される基が好ましい。

各アルキル基が 1~8 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びメチルエチルアミノから選択される基が好ましい。

$-NR_4R_8$ 基としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル及びピロリルから選択される基が好ましい。

多くとも8個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチル、n-ヘブチル、2-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、3-エチルペンチル、n-オクチル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、3-メチル-3-エチルペンチル、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、アリル、2-メチルアリル、ブテニル、イソブテニル、エチニル、プロピニル、プロパルギル、ブチニル及びイソブチニルから選択される基が好ましく、メチル、エチル、ビニル、プロペニル、エチニル及びプロピニル基が特に好ましい。

6～14個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール及び7～15個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアルアルキルとしては、随意に次のもので置換されたフェニル又はベンジル基が好ましい：

- ・弗素、塩素、臭素及び沃素から選択されるハロゲン原子；
- ・メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチルのような1～8個の炭素原子を有するアルキル基；
- ・メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシのような1～8個の炭素原子を有するアルコキシ基；
- ・メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオのような1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ基；
- ・アミノ基；
- ・メチルアミノ若しくはエチルアミノのような1～8個の炭素原子を有するアルキルアミノ基；
- ・ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノのような2～16個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基（これらのジアルキルアミノ基は随意に酸化された形にあってもよい）；
- ・アミノメチル若しくはアミノエチルのような1～8個の炭素原子を有するアミノアルキル基；

- ・ジメチルアミノメチル若しくはジメチルアミノエチルのような3～16個の炭素原子を有するジアルキルアミノアルキル基；
- ・特にジメチルアミノエチルオキシ基のような3～16個の炭素原子を有するジアルキルアミノアルキルオキシ基；
- ・ヒドロキシル基；
- ・遊離のカルボキシル基；
- ・アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル若しくはエトキシカルボニル）のようなエステル化されたカルボキシル基；
- ・ナトリウム若しくはカリウム原子で塩形成されたカルボキシル基；
- ・シアノ基；
- ・トリフルオルメチル基；
- ・ニトロ基；
- ・ホルミル基；
- ・カルバモイル基；
- ・アセチル、プロピオニル、ブチリル若しくはベンゾイルのようなアシル基；
- ・アセトキシのような12個までの炭素原子を有するアシルオキシ基；
- ・式 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ の基（ここで、 m は1～5の範囲の整数である）；
- ・ビニル若しくはプロペニルのようなアルケニル基；
- ・エチニル若しくはプロピニルのようなアルキニル基；
- ・フェニルのようなアリール基；
- ・フリル基；
- ・チエニル基；

又は

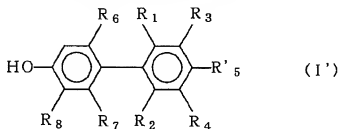
- ・ベンジルのようなアルアルキル基。

用語「随意に置換されたアリール」とは、オルト、メタ又はパラ位に1個又は2個以上の同一又は異なる置換基が存在することができることを示す。

R_1 及び R_2 が置換されたアルキル、アルケニル又はアルキニル基である場合、これらは前記のような置換基である。

本発明はもちろん、式(1)の化合物の塩、例えば式(1)の化合物がアミノ基を含有する場合には塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、磷酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、アルカンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸、アレーンスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸若しくはp-トルエンスルホン酸又はアリールカルボン酸と共に形成される塩、式(1)の化合物が酸官能基を含有する場合にはアルカリ若しくはアルカリ土類金属又は随意に置換されたアンモニウムと共に形成される塩にも及ぶものである。

薬剤としての本発明の特定の主題は、一般式(I')



(式中、各記号は、

(1) R'5が前記の通りの-[A]-CHO基を表わし且つR1、R2、R3、R4、R6、R7及びR8が前記の通りであり、但し、[A]が単結合であり且つR3、R4、R6、R7及びR8が水素原子である場合にはR1及びR2が同時に水素原子を表わすことはできない；

(2) R'5が前記の通りの-[A]-C(OH)ZZ'基を表わし且つR1、R2、R3、R4、R6、R7及びR8が前記の通りであり、但し、[A]が単結合であり且つR3、R4、R6、R7及びR8が水素原子である場合にはR1及びR2が同時に水素原子を表わすことはできない；

(3) R'5が前記の通りの-[A]-CH3基を表わし且つR1、R2、R3、R4、R6、R7及びR8が前記の通りであり、但し、R3、R4、R6、R7及びR8が水素原子である場合にはR1及びR2が同時に水素原子を表わすことはできず、そしてR1、R2、R3若しくはR4はアルキル基若しくはハロゲン原子を表わすことができない；

又は

(4) R'_5 が前記の通り— $[A]-C(O)Z$ ”基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が前記の通りであり、但し、 $[A]$ が単結合であり、 R_5 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 が水素原子であり且つ Z ”が1～8個の炭素原子を有するアルキル基である場合には R_1 及び R_2 が同時に水素原子を表わすことはできず、また、 R_1 及び R_2 がニトロ若しくはヒドロキシル基を表わすことはできない：のいずれかである)

に相当する前記式(Ⅰ)の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

薬剤としての本発明のより特定の主題は、前記の一般式(Ⅰ')において R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が前記の通りであり且つ— $[A]$ が単結合を表わす化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

R'_5 が— $[A]-C(O)Z$ ”基を表わす場合、 $[A]$ は単結合であるのが好ましい。この R'_5 は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル及びベンゾイルから選択される基であるのが好ましい。

薬剤としての本発明の全く特定の主題は、前記の式(Ⅰ')において R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が前記と同じ意味を持ち且つ R'_5 がホルミル基を表わす化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

また、本発明の全く特定の主題は、薬剤としての前記の式(Ⅰ')において R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が前記と同じ意味を持ち且つ R'_5 が前記の通り— $[A]-C(OH)ZZ'$ 基を表わす化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

R'_5 が— $[A]-C(OH)ZZ'$ 基を表わす場合、 $[A]$ は単結合又は式— $(CH_2)_n$ —(ここで、 n は1～8の範囲から成る整数を表わす)のアルキレン基、例えば— CH_2 —、— CH_2CH_2 —、— $CH_2CH_2CH_2$ —若しくは— $CH_2CH_2CH_2CH_2$ —を表わすのが好ましく、 Z 及び Z' は水素原子、アルキル基又はフェニル基を表わすのが好ましい。

薬剤としての本発明の特に特定の主題は、前記の式(Ⅰ')において R'_5 が— CH_2OH 基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が前記と同じ

意

味を持つ化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

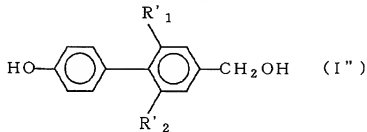
R'_5 が $-[A]-CH_3$ 基を表わす場合、 $[A]$ は単結合又は CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 若しくは $CH_2CH_2CH_2CH_2$ 基を表わすのが好ましい。

本発明のより一層特定の主題は、薬剤としての前記の式 (I') において R_6 、 R_7 及び R_8 が水素原子である化合物にある。

本発明のより一層特定の主題は、薬剤としての前記の式 (I') において R_6 及び R_7 が水素原子であり且つ R_8 がベンジル基である化合物にある。

薬剤としての本発明の全く特定の主題は、前記の式 (I') において R_1 及び R_2 が同一又は異種のハロゲン原子であり且つ R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 が水素原子である化合物にある。

薬剤としての本発明の全く特定の主題は、一般式 (I'') :



(式中、 R'_1 は 6 ~ 14 個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基を表わし、

R'_2 はハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基を表わす)

に相当する前記の式 (I) の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

本発明の全く特定の主題は、前記の一般式 (I'') において R'_1 が 3 ~ 16 個の炭素原子を有するジアルキルアミノアルキルオキシ基 (より特定的にはジメチルアミノエチルオキシ基) で置換されたフェニル基を表わす化合物に相当する前記の式 (I) の化合物又はその製薬上許容できる酸若しくは塩基付加塩にある。

薬剤としての本発明のより一層特定の主題は、名称が

- ・ 2, 6-ジブロム-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 2, 6-ジクロール-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 2, 6-ジニトロ-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 4, 4"-ジヒドロキシ- (1, 1' : 2', 1"-テルフェニル) -5'-メタノール、
- ・ 1- [2-クロール-4'-ヒドロキシ-3-メチル-6- (1-メチルエチル) - (1, 1'-ビフェニル-4-イル)] -エタノン、
- ・ 2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 1- [2-クロール-4'-ヒドロキシ-3-メチル-6- (1-メチルエチル) - (1, 1'-ビフェニル-4-イル)] -エタノール、
- ・ 4'-ヒドロキシ-2-トリフルオルメチル- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 4'-メチル-2'-トリフルオルメチル- (1, 1'-ビフェニル) オール、
- ・ 2, 6-ジクロール-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-カルボキサルデヒド、
- ・ 2-クロール-4'-ヒドロキシ-6- (1-メチルエチル) - (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 2-クロール-4'-ヒドロキシ-6-トリフルオルメチル- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 2, 6-ジクロール-4'-ヒドロキシ-5'- (フェニルメチル) - (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール、
- ・ 2-ブロム-6- [[4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] ヒ

ドロキシメチル] - 4' - ヒドロキシ - (1, 1' - ビフェニル) - 4 - メタノール、

・ [6 - ブロム - 4' - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - (1, 1' - ビフェニル) - 2 - イル] - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] メタノン、

・ 6' - ブロム - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4'' - ヒドロキシ - (1, 1' : 2', 1'' - テルフェニル) - 4' - メタノール、

・ 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4'' - ヒドロキシ - 6' - ニトロ - (1, 1' : 2', 1'' - テルフェニル) - 4' - メタノール

又は

・ 6' - クロル - 4, 4'' - ジヒドロキシ - (1, 1' : 2', 1'' - テルフェニル) - 4' - メタノール

である前記の式(1)の化合物にある。

本出願人は、式(1)の化合物及びその製薬上許容できる酸又は塩基付加塩が薬理学的観点から特に有用な化合物であることを見出した。これらはエストロゲン受容体の原配位子である。

式(1)の化合物は、それ自体で、低フォリクリン血症に関連する疾患、例えば無月経、月経困難、反復流産、月経前障害の治療、ある種のエストロゲン依存性病状、例えば前立腺腺腫若しくは癌、乳癌及びそれらの転移の治療、又は胸部の良性腫瘍の治療(抗子宮向性剤(antiuterotropic)として)に、並びに閉経期に関連する症状及び特に骨粗鬆症の代償治療に用いることができる。

本発明は、前記の少なくとも一種の薬剤を活性成分として含有する製薬組成物にも及ぶものである。

式(1)の化合物は、消化器経路で、非経口で又は局所経路で、例えば皮膚経路で用いられる。これらは、無味錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、顆粒剤、座薬、膣座薬、注射用製剤、軟膏、クリーム、ゲル、ミクロスフェア、植込み剤、貼付剤の形であることができ、これらは慣用の方法に従って製造される。

活性成分はこれら製薬組成物に通常用いられる賦形剤、例えばタルク、アラビ

アゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、水性又は非水性ビヒクル、動物性又は植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤剤、分散剤又は乳化剤、及び保存剤と共に配合することができる。

薬量は治療されるべき病気及び投与経路に応じて変化するが、例えば成人に対して経口投与する場合には、1日につき1mg～100mgの範囲で変えることができる。

式(1)のある種の化合物は新規物質であり、従って本発明の主題である。

その他のものは周知である。

一般式(1)において R_3 が $-[A]-C(OH)ZZ'$ 基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が水素であるある種の化合物は中間合成物質として又は液晶分野においても周知である。次の例を挙げることができる：

$R_5 = CH(CH_3)OH$ 米国特許第5218124号明細書(1993年) $R_5 = CMe_2OH$ ドイツ国特許第3402831号明細書(1984年)。

一般式(1)において R_3 が $-[A]-CH_3$ 基を表わすある種の化合物は液晶の分野において用いられている。次の例を挙げることができる：

$R_1 = C1$ 且つ $R_5 = n$ -ペンチル「Liq.Cryst.」10(6)、799～802
 $R_1 = Me$ 且つ $R_5 = n$ -ペンチル「Liq.Cryst.」10(6)、799～802
 $R_1 = F$ 、 $R_2 = F$ 且つ $R_5 = n$ -ペンチル 英国特許第2257701号(02/01/93)

$R_3 = C1$ 且つ $R_5 = n$ -ペンチル CA116-107805。

式(1)において R_3 が2～8個の炭素原子を有する $-[A]-COZ$ 基を表わすある種の化合物は、合成中間体物質として(CA120-77179u、 $R_5 =$ アセチル 且つ $R_1 = NO_2$) 又は液晶の分野において(CA111-245029e、 $R_3 = C(O)C_5$ 且つ $R_1 = OH$) 用いられている。

一般式(1)において R_3 が $-[A]-CHO$ 基を表わし且つ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が水素原子であるある種の化合物は、合成中間体物質として又は液晶の分野において知られている。次の例を挙げることができる：

$R_5 = CHO$ 特開平01-1207254(1989年)。

一般式(Ⅰ)において R_5 が $-[A]-COOH$ 基を表わすある種の化合物は、周知である。次の例を挙げることができる：

$R_5 = -(CH_2)_n - COOH$ 、 $n = 0$ 、 1 又は 2 且つ $R_1 = R_2 = 1$ 又は CH_3 、 $A.D$ 1961年、「J.Chem.Soc.」(1961年)、第2890~2902頁。

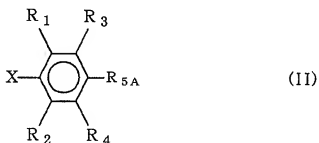
かくして、本発明の主題は、薬剤としての、一方で一般式(Ⅰ)の既知の化合物及び他方で一般式(Ⅰ)の新規の化合物の使用にある。

従って、本発明の主題はまた、前記の式(Ⅰ')に相当する一般式(Ⅰ)の新規の化合物及びその酸又は塩基付加塩にもある。

本発明の全く特定の主題は、上で列挙した前記の一般式(Ⅰ)の化合物にある。

本発明の別の主題は、前記の一般式(Ⅰ'')に相当する前記の一般式(Ⅰ)の新規の化合物及びその酸又は塩基付加塩にある。

本発明の主題はまた、前記の式(Ⅰ')の化合物の製造方法であって、次式(Ⅱ)：

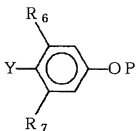


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は前記の通りであり、

R_{5A} は前記の R'_5 、水素又はエステル化された若しくはされていない $-[A]-COOH$ を表わし、

X は水素原子、ハロゲン又は $-OSO_2CF_3$ 基を表わす)

の化合物に触媒の存在下で次式(Ⅲ)：



(III)

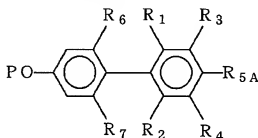
(式中、 R_6 及び R_7 は前記の通りであり、

Y は水素原子、ハロゲン、 $B(OH)_2$ 基又は $Sn(R)_3$ 基 (ここで、 R は 1~8

個の炭素原子を有するアルキル基を表わす) を表わし、

P は保護基を表わす)

の化合物を作用させて次式 (IV) :



(IV)

(式中、 P 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{5A} 、 R_6 及び R_7 は前記と同じ意味を有する)

の化合物を得て、

所望ならば又は必要ならば式 (I') の化合物を得るために式 (IV) の化合物を次の反応:

- ・フェノールの脱保護、
- ・ R_8 = ベンジルの式 (I) の化合物を得るための脱ベンジル及び続いての転位、
- ・ R_1 又は R_2 が表わすことがある NO_2 基の NH_2 への完全又は部分的還元、
- ・ R_1 、 R_2 、 R_3 又は R_4 が表わすことがある NH_2 の B_r 又は I による置換、
- ・ R_{5A} が水素原子を表わす場合のホルミル化反応、
- ・ R_{5A} が表わすことがあるエステル化された $-[A]-COOH$ 官能基の還元、
- ・鹼化、

- ・ R_{SA} が表わすことがある $-[A]-CHO$ 基の $-[A]-CH_2OH$ 基への還元、
- ・ R_{SA} が表わすことがある $-[A]-CHO$ 基の $-[A]-COOH$ 基への酸化、
- ・ R_{SA} が表わすことがある $-[A]-COOH$ 基のエステル化、
- ・ R_{SA} が表わすことがあるアシル官能基の対応するアルコール又は対応するアルキル基への還元、
- ・ R_{SA} が表わすことがある $-[A]-CHO$ 官能基に対する $-[A]-CH=CH-CHO$ 基を得るためのウィッティヒ (Wittig) 反応及び続いての式 $-[A]-CH=CH-CH_2OH$ の対応するアルコールを得るための不飽和アルデヒドの還元、

・ R_{SA} が表わすことがある $-[A]-CHO$ 官能基に対する $-[A]-CH_2-CH_2OH$ 基を得るためのウィッティヒ反応及び続いての式 $-[A]-CH_2-CH_2OH$ の対応するアルコールを得るための $-[A]-CH_2-CHO$ アルデヒドの還元、

- ・ $[A]$ がアルケニレン又はアルキニレン二価基を表わす場合の還元反応、
- ・ R_{SA} が表わすことがあるアルデヒド、ケトン又はエステル化された酸に対する有機金属の作用、

- ・ NH_2 からのピロール基の形成、
- ・ NH_2 の S -アルキル基による置換並びに

- ・ 酸又は塩基による塩形成

の一つ又は適宜にいくつかに適宜順序で付す

ことを特徴とする、前記方法にもある。

式 (II) の芳香族化合物と式 (III) の芳香族化合物とのカップリングによる式 (IV) のビフェニルの生成は、

(a) Y が $B(OH)_2$ 又は $Sn(R)_3$ 基を表わし且つ X が OSO_2CF_3 基、臭素原子若しくは沃素原子を表わす場合

にはパラジウム誘導体から選択される触媒の存在下で実施され、かくして、 Y が $B(OH)_2$ を表わす場合には次の文献：

- ・ A.Huth, I.Beetz及びI.Schumann, 「Tetrahedron」 (1989) 45, 667

9 (条件: Na_2CO_3 2M / $\text{Pd}(\text{P}\Phi_3)_4$ / トルエン / $\text{LiCl} / \text{EtOH} / \Delta$)

・J.K.Stilleら、「Ang.Chem.Int.Ed.」(1986) 25、508 (条件: $\text{Pd}(\text{P}\Phi_3)_4$ / LiCl / ジオキサン / Δ)

・T.Oh-e、N.Migawa及びA.Suzuki、「J.Org.Chem」(1993) 58、2201 ~ 2208 (条件 K_3PO_4 / KBr / $\text{Pd}(\text{P}\Phi_3)_4$ / ジオキサン / Δ) 若しくは

・Suzukiら、「Synlett」(1992) 208 (条件: $\text{Pd}(\text{P}\Phi_3)_4$ / $\text{Ba}(\text{OH})_2$ / DMEaq) :

に記載された条件下で実施することができ、Yが $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 基を表わす場合には

次の文献:

・J.K.Stilleら、「J.Ame.Chem.Soc.」(1987) 5478~5480
若しくは

・V.Farina、「J.Org.Chem.」(1993) 58、5434 :

に記載された条件下で実施することができ、

(b) Yが沃素原子を表わし且つXが塩素原子を表わす場合
若しくは

(c) Yが塩素原子を表わし且つXが沃素原子を表わす場合
には銅の存在下で実施され、かくして次の文献:

・P.E.Fanta、「Chem.Rev.」(1964) 38、139若しくは「Synthesis」
(1974)、9 (条件: $\text{Cu} / \text{DMF} / 120^\circ\text{C}$)

に記載された条件下で実施することができ、

(d) Yが臭素原子を表わし且つXが水素原子を表わす場合
若しくは

(e) Yが水素原子を表わし且つXが臭素原子を表わす場合
には強塩基及び ZnCl_2 の存在下次いでパラジウム誘導体から選択される触媒
の存在下で実施され、かくして次の条件下:

(1) $\text{nBuLi} / \text{THF} / -76.8^\circ\text{C}$

(2) $ZnCl_2$

(3) $ArBr/Pd(PPh_3)_4/\Delta$

(4) $HCl/MeOH$

で実施することができる。

オルト金属化反応は、次の文献：

・T.KRESS、「Synthesis」(1983)803

又は

・N.IWAO、「J.Org.Chem.」(1990)、55、3623：

に記載されている。

さらに、 $ZnCl_2$ との交換反応及び続いてのカップリング反応は、E.Negishiにより「J.Org.Chem.」(1977)42、182に記載されている。

保護基Pは、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、ベンジル基又は $R_c R_o R_s Si$ 基(ここで、 R_c 、 R_o 及び R_s は同一であっても異なってもよく、互いに独立的に1～4個の炭素原子を有するアルキル若しくはフェニル基を表わす)を表わすのが好ましい。この保護基Pは、特に特定のには、 $Si(Me)_2C(Me)_3$ 又は $Si(Ph)_2C(Me)_3$ 基を表わす。

脱保護反応は、当業者に周知の標準的な脱保護方法である。かなり完全な観察が次の研究に与えられている：

・「有機合成における保護基(Protective groups in organic synthesis)」、T.W.Greene, John Wiley & Sons(1981)。

例えば、Pがメチル基である場合の脱保護反応はジクロルメタン中のトリプロモボラン又はピリジン中の塩酸を作用させることによって実施することができ、Pがベンジル基である場合の脱保護反応は酢酸エチル中で炭素保持パラジウム(炭素上に担持させたパラジウム)の存在下で水素を作用させることによって、トリフルオル酢酸をさせることによって又は沃化トリメチルシリルを作用させることによって実施することができる。Pが t -ブチルジフェニルシリル基である場合の脱保護反応は、テトラヒドロフラン中の溶液状態で弗化テトラブチルアンモニウム(TBAF)を作用させることによって実施することができる。

トリフルオル酢酸を作用させることによって脱ベンジル反応を行なった場合には、それと同時に転移が起こって脱保護生成物においてR₀がベンジルである誘導体が生成することがある。

R₁又はR₂が表わすことがあるNO₂基のNH₂基への還元反応は、還流下のエタノール中の二塩化錫を作用させることによって実施することができ、一還元反応は還流下のエタノール又はテトラヒドロフラン中で二水酸化パラジウムの存在下でシクロヘキサンを作用させることによって実施するのが好ましい。

R₁又はR₂が表わすことがあるNH₂のBrによる置換反応は、水中で0℃において亜硝酸ナトリウム及び臭化銅の存在下で臭化水素酸を作用させることによって又は亜硝酸t-ブチルの存在下でトリプロメタンを作用させることによって実施するのが好ましい。

NH₂の沃素による置換反応は、亜硝酸ナトリウム及び硫酸の存在下で沃化カリ

ウムを作用させることによって又は亜硝酸t-ブチルの存在下で沃素を作用させることによって実施するのが好ましい。

R_{5A}が水素原子である場合のホルミル化反応は、ジメチルホルムアミド及びn-ブチルリチウムのような強塩基の存在下で実施することができ、次いで塩酸のような無機酸による加水分解を実施することができる。

R_{5A}が表わすことがあるエステル化された-[A]-COOH官能基の対応するアルコールを得るための還元は、例えばテトラヒドロフラン中で水素化アルミニウムリチウムを作用させることによって実施される。

エステル化された-[A]-COOHとは、特定のには-COOMe及び-COOEt基を表わす。

R_{5A}が表わすことがあるエステル官能基の対応する酸への鹼化反応は、例えばテトラヒドロフラン又はメタノール若しくはエタノールのような低級アルコール中で中で苛性ソーダ又は苛性カリのようなアルカリ塩基を作用させることによって実施される。

R_{5A}が表わすことがある-[A]-CHO基の-[A]-CH₂OH基への還元反

応は、メタノール中で0℃において硼水素化ナトリウムを作用させることによって又は酢酸エチル中で炭素担持パラジウムの存在下で水素を作用させることによって実施される。

R_{SA} が表わすことがある—[A]—CHO基の—[A]—COOH基への酸化反応は、アセトンのような中性溶媒中でジョーンズ試薬（クロム酸／硫酸）を作用させることによって、テトラヒドロフラン及び2N苛性ソーダ中で酸化銀を作用させることによって又はアミノスルホン酸の存在下で次亜塩素酸ナトリウムを作用させることによって実施することができる。

R_{SA} が表わすことがある—[A]—COOH基のエステル化反応は、塩酸又は硫酸のような強酸の存在下でエタノール又はメタノールを作用させることによって実施することができる。

R_{SA} が表わすことがある—[A]—C(O)—Z” 基の対応するアルコールへの還元反応は、例えばメタノール中で硼水素化ナトリウムを作用させることによって実施することができる。

R_{SA} が表わすことがある—[A]—C(O)—Z” 基の対応するアルキルへの還元反応は、酢酸エチル中で炭素担持パラジウムの存在下で水素を作用させることによって実施することができる。

R_{SA} が表わすことがある—[A]—CHO官能基に対する—[A]—CH=CH—CHO基を得るためのウィッティヒ反応は、ホスフィン $\Phi_3P=CH-CHO$ を作用させることによって実施される。

不飽和アルデヒド—[A]—CH=CH—CHOの対応する式—[A]—CH=CH—CH₂OHのアルコールを得るための還元は、メタノール中でCeCl₂・7H₂Oの存在下で硼水素化ナトリウムを作用させることによって実施することができる。

R_{SA} が表わすことがある—[A]—CHO官能基に対する—[A]—CH₂—CHO基を得るためのウィッティヒ反応（同族体化反応）は、ホスフィン Φ_3P-CH_2-OMe 又は $\Phi_2P(O)-CH_2-OMe$ を作用させることによって実施される。

アルデヒド— $[A]-CH_2-CHO$ の対応する式 $[A]-CH_2-CH_2OH$ のアルコールを得るための還元は、前記の方法によって実施することができる。

$[A]$ がアルケニレン又はアルキニレン二価基を表わす場合の完全又は部分的還元反応は、ウィルキンソン試薬のようなロジウム触媒若しくは炭素担持パラジウムのような触媒の存在下で水素を作用させることによって完全に実施することができ、硫酸バリウム担持パラジウムのような触媒毒を加えられた触媒を作用させることによって部分的に実施することもできる（アルキニレンがアルケニレンになる）。

R_{sa} が表わすことがあるアルデヒド、ケトン又はエステル化された酸に対して有機金属を作用させることによって、式（1'）において R'_s が $-[A]-C(OH)Z Z'$ を表わし且つ Z 及び Z' が随意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル又はアリール基を表わす化合物を得ることが可能になる。

フェニル、アルキル、アルケニル又はアルキニル基の有機金属誘導体は、式 $AlkMgHal$ 又は $ArMgHal$ のマグネシウム化合物及び式 $AlkLi$ 又は $PhLi$ のリチウム化合物（ここで、 Alk は多くとも8個の炭素原子を有するアルキル、アルケニル又はアルキニル基を表わし、 Ar は随意に置換されたフェ

ニルを表わし、 Hal はハロゲン原子を表わす）から選択される。本方法の好ましい実施態様において、 Hal は塩素、臭素又は沃素原子、好ましくは臭素を表わす。次いで反応媒体に塩酸又は硫酸のような強酸を作用させることができる。

例えば式（1'）において R'_s が CHO である化合物に対して $Z-MgBr$ を作用させることによって、式（1'）において R'_s が $-CH(Z)-OH$ である化合物を得ることが可能になる。

例えば式（1'）において R'_s が CHO である化合物に対して $PhMgBr$ を作用させることによって、式（1'）において R'_s が $-CH(Ph)-OH$ である化合物を得ることが可能になる。

例えば式（1'）において R'_s が $COCH_2CH_3$ である化合物に対して $Z-MgBr$ を作用させることによって、式（1'）において R'_s が $-C(OH)(Z)(Et)$ である化合物を得ることが可能になる。

例えば式 (I') において R'_3 が COCH_2CH_3 である化合物に対して PhMgBr を作用させることによって、式 (I') において R'_3 が $-\text{C}(\text{Ph})(\text{Et})-\text{OH}$ である化合物を得ることが可能になる。

例えば式 (IV) において R'_3 が COOMe である化合物に対して MeMgBr を作用させることによって、式 (IV) において R'_3 が $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{OH}$ である化合物を得ることが可能になる。

対応するアミンからのピロールのような不飽和複素環の形成は、酢酸の存在下で 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフランを作用させることによって実施される。

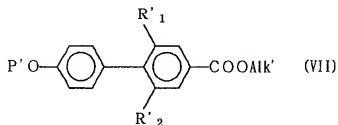
アミンの S -アルキルによる置換反応は、 t-BuNO_2 の存在下で (アルキル- S) $_2$ を作用させることによって実施される。

塩形成は、通常の条件下で実施することができる。この操作は、例えばエタノール性苛性ソーダの存在下で実施される。また、ナトリウム又はカリウムの炭酸塩又は酸性炭酸塩のようなナトリウム又はカリウム塩を用いることもできる。

同様に、酸による塩形成も、通常の条件下で実施される。この操作は、例えばエーテル溶液中で例えば塩酸によって実施される。

本発明の特定の主題は、前記の式 (I'') の化合物の製造方法であって、次

式 (VII) :



(式中、 Alk' 及び P' は同一であっても異なってもよく、それぞれ 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R'_1 及び R'_2 は前記の通りである)

の化合物に脱保護剤及びエステル官能基の還元剤を作用させて式 (I'') の化合物を得て、次いで所望ならばこの式 (I'') の化合物に塩基又は酸を作用させて

対応する塩を得ることを特徴とする前記方法にある。

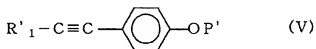
この式 (VII) の化合物は、式 (IV) において P が 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキルを表わし、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 が水素原子であり、 R_1 が随意に置換されたアリール基を表わし且つ R_{10} がエステル化された $COOH$ 基を表わす化合物に相当する。

式 (VII) において R'_1 が $Ph-OH$ 基を表わし、P 及び Alk がメチルを表わす化合物の製造方法は、次の文献：

・「J. Med. Chem.」(1989) 32、1814～1820
に記載されている。

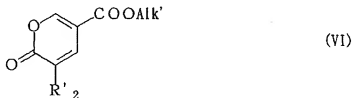
この方法は、式 (V) において R'_1 が 6 ～ 14 個の炭素原子を有し且つ随意に置換されたアリール基を表わすすべての化合物にも同様に用いることができる。

かくして、次式 (V)：



(式中、 R'_1 は随意に置換されたアリール基を表わし、

P' は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わす)
の化合物に次式 (VI)：



(式中、 Alk' は 1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R'_2 は前記の通りである)

の化合物を作用させて式 (VII) の化合物を得ることができる。

式 (VII) の化合物を得るための式 (V) の化合物に対する式 (VI) のアルキルクマレートの作用は、トルエン中で 250°C において窒素圧下で実施するのが好ましい。この反応は、次の文献：

・「J. Med. Chem.」(1989) 32、1814～1820

に記載されている。

式(V)の化合物は周知であるか又は芳香族化合物の官能化の一般的原理を適用することによって当業者が容易に到達することができる。例えば次のようないくつかの文献を挙げることができる：

- ・WO9309079 ($R'_1 = Ph$, $P' = Me$)
- ・「J.Organomet.Chem.」395(2)、277～9 ($R'_1 = Ph-OCH_2CH_2NMe_2$, $P' = Me$)。

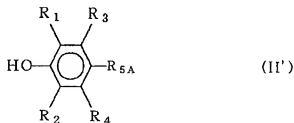
式(VI)において R'_2 がHである化合物もまた周知である。例えば次の文献を挙げることができる：

- ・「J.Med.Chem.」(1989)32、1814～1820。

式(VI)において R'_2 がH以外のものである化合物は、周知であるか又は当業者が容易に到達可能である。式(VI)において R'_2 がClである化合物は、式(VI)において R'_2 がHである化合物に対してN-クロルスキシイミドを作用させることによって生成する。

一般式(II)の化合物は、一般的に周知であるか又は芳香族化合物の官能化の一般的原理を適用することによって当業者が到達可能である。

式(II)においてXがOTf(トリフレート即ちトリフルオルメタンスルホンート基)である化合物は、次の一般式(II')：



の対応するアルコールからW.J.Scott、J.K.Stilleによって「J.Am.Chem.Soc.」

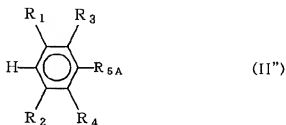
(1986) 108、3033に記載された方法に従って0℃においてピリジン中で無水トリフル酸(無水トリフルオルメタンスルホン酸)を作用させることによって得られる。

一般式(II')の化合物は、一般的に周知であるか又は芳香族化合物の化学の

一般的原理を適用することによって当業者が容易に到達可能である。他にもあるが例えば次の文献を挙げることができる：

・「RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS, Vol III, Aromatic Compounds Ed.」、M.F. ANSELL, Elsevier Scientific Publishing Company (1981)。

式 (II) において X が I である化合物 (沃素化合物) は、対応する一般式 (II'') :



の非沃素化芳香族化合物からオルト金属化によって、特に -78°C においてテトラヒドロフラン中で n -ブチルリチウムのような強塩基の存在下で N -ヨードスクシニミド又は沃素を作用させることによって、得ることができる。

一般式 (II') の化合物は、一般的に周知であるか又は芳香族化合物の化学の一般的原理を適用することによって当業者が容易に到達可能である。

R_{5A} が $-[A]-COOH$ 、 $-[A]-C(O)Z$ 又は $-[A]-C(OH)ZZ'$ 基である場合には、特に一般式 (II') 及び (II'') の化合物から一般式 (II) の化

合物を製造する際に、当業者に周知の適当な保護をもたらすことが必要だろう。例えば、 $-[A]-COOH$ 基はエステル化させることができ、ホルミル又はアシル基は p -トルエンスルホン酸の存在下でグリコールを作用させることによってジオキシランのようなアセタールの形で保護することができ、ヒドロキシル基はジヒドロピランを作用させることによってテトラヒドロピラニルオキシ基 (OTHP) の形で保護することができる。

式 (III) の化合物は、周知であるか又は保護された p -ブロムフェノール若しくは p -ブロムアニソールから下記の方法によって到達可能である。

式 (III) において Y が $B(OH)_2$ 基を表わし且つ P がメチル基を表わす化合物

は、初めに還流下の無水ジエチルエーテル中でp-ブロムアニソールにMg削り屑を作用させ、次いで-70℃において無水ジエチルエーテル中で硼酸トリエチルを作用させ、次いで硫酸のような無機強酸によって加水分解することによって得ることができる。

式(III)においてYがB(OH)₂基を表わす化合物はまた、ベンジル又はt-ブチルジフェニルシリルのような保護基Pで保護されたp-ブロムフェノールに-78℃においてテトラヒドロフラン中でn-ブチルリチウムの存在下で硼酸トリエチルを作用させ、次いで硫酸のような無機強酸又は水によって加水分解することによって得ることもできる。

式(III)においてYがSnBu₃基を表わす化合物は、t-ブチルジフェニルシリルのような保護基Pによって保護されたp-ブロムフェノールに-78℃においてテトラヒドロフラン中でn-ブチルリチウムの存在下で塩化トリブチル錫を作用させることによって得ることができる。

式(III)においてYが沃素原子を表わし且つPがベンジル又はt-ブチルジフェニルシリル基を表わす化合物は、p-ヨードフェノールに前記のような保護基を作用させることによって得ることができる。

本発明の主題はまた、新規の工業製品として、特に本発明の実施に必要な新規の中間体としての、一般式(IV)の化合物(式(IV)においてR₃₈がエステル化された又はされていない-[A]-COOH基を表わす化合物を除く)にもある。

以下、実施例によって本発明を例示するが、これら実施例は本発明の範囲を限

定するものではない。

製造例1：(4-メトキシフェニル)ボロン酸

無水ジエチルエーテル5ミリリットル中にマグネシウム削り屑1.3gを含有させた不活性ガス下の懸濁液中に還流下で無水ジエチルエーテル中にp-ブロムアニソール10gを含有させた溶液100ミリリットルを滴下し、この混合物を2時間還流する。次いでこの反応媒体を、-70℃に冷却した無水エーテル60ミリリットル中に硼酸トリエチル9.02ミリリットルを含有させた溶液中に注ぐ。-70℃において1時間、次いで周囲温度において1時間攪拌した後に、こ

の溶液を、硫酸11ミリリットルと氷及び水50gとを含む混合物中に注ぎ、次いで1時間攪拌する。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液100ミリリットルで抽出し、水性相と一緒にし、次いで6N塩酸で再び酸性にし、エーテルで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。所期の化合物3.9gが得られた。

IRスペクトル：(Nujol法)

OH/NH領域複合吸収、1609、1573及び1518 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, 300MHz)

3.76 s OCH₃

6.88 d J=9Hz H₅及びH₆

7.78 d J=9Hz H₂及びH₆

7.86 B(OH)₂

製造例2：[4-(フェニルメトキシ)フェニル]ボロン酸

工程A：1-ブロム-4-(フェニルメトキシ)ベンゼン

p-ブロムフェノール50gをジメチルホルムアミド320ミリリットル中に含有させた不活性ガス下の溶液に0℃において油中50%水素化ナトリウム15.26gを添加し、次いで0℃において30分間攪拌し、次いで臭化ベンジル37.7ミリリットルを添加する。2時間30分間攪拌しながら温度を20℃に戻し、次いで反応混合物を氷冷水中に注ぎ、沈殿を濾過し、乾燥させる。所期の化合物73.35gが得られた。

Rf=0.85 (薄層クロマトグラフィー、担体=シリカ、溶離剤=シクロヘキサンと酢酸エチルとの比7:3の混合物)

IRスペクトル：(CHCl₃)

OHなし

芳香族 1572、1580及び1488 cm^{-1}

工程B：[4-(フェニルメトキシ)フェニル]ボロン酸

工程Aにおいて得られた生成物47.08gをテトラヒドロフラン375ミリリットル中に含有させた混合物に不活性ガス下で-78℃においてn-ブチルリチウムの溶液143ミリリットルを滴下し、1時間攪拌し、次いで硼酸トリエチ

ル36. 5ミリリットルを添加する。14時間攪拌しながら温度を20℃に戻し、濃硫酸45ミリリットルを含有させた氷冷水の溶液を用いて反応媒体を20℃において1時間加水分解する。水性相を酢酸エチルで抽出し、有機相を2N苛性ソーダで洗浄し、水性相を1N塩酸溶液を用いてpH1の酸性にしてボロン酸を沈殿させる。沈殿を濾過して乾燥させた後に、所期の化合物28.54gが得られた。

Rf=0.16 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

IRスペクトル: (Nujol法)

OH/NH領域一般吸収	3650、3615、3510及び3420 cm ⁻¹
芳香族	1605、1570及び1510 cm ⁻¹
B-O	1410、1340 cm ⁻¹

製造例3: [4-[[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]フェニル]ボロン酸

工程A: 1-ブロム-4-[[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]ベンゼン

p-ブロムフェノール80.89gに不活性雰囲気下で周囲温度においてジメチルホルムアミド400ミリリットル、イミダゾール31.18g及び1,1-ジメチルエチルジフェニルクロロシラン125.89gを添加し、次いで得られた溶液を2時間攪拌する。この反応媒体を水2リットル中に注ぎ、沈殿が形成するのが観察された。この固形分を酢酸エチルで溶解させ、水性相を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機相を乾燥させ、油状物が得られるまで減圧下で蒸発させる。ペンタンを添加し、結晶化するのが観察された。沈殿を濾過して乾燥させた

後に、所期の化合物179.24gが得られた。

Rf=0.53 (薄層クロマトグラフィー、担体=シリカ、溶離剤=シクロヘキサンと酢酸エチルとの比95:5の混合物)

融点=56℃

NMR (CDCl₃, 300MHz)

1.09 s Si-t Bu

6. 63 m H_3 、 H_5
 7. 17 m H_2 、 H_6
 7. 69 dd Si Φ_2 についての4H
 7. 4 Si Φ_2 についての6H

工程B：[4- [[(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] フェニル] ボロン酸

前の工程の生成物30gを無水テトラヒドロフラン100ミリリットル中に含有させた溶液に不活性ガス下で-78℃においてn-ブチルリチウムの溶液60ミリリットルを滴下し、次いで-78℃において30分間攪拌した後に、硼酸トリメチル9.95ミリリットルを添加する。2時間30分間攪拌しながら反応媒体を周囲温度に戻した後に、水20ミリリットルを滴下し、72時間攪拌する。減圧下でテトラヒドロフランを蒸発させた後に、水性相をエーテルで抽出し、乾燥させ、油状物が得られるまで減圧下で濃縮し、油状物26.35gをシリカを用いた濾過クロマトグラフィー（溶離剤はヘキサンと酢酸エチルとの比1：1の混合物）によって精製して、所期の化合物7.73gが二量体及び単量体の形で得られた。

IR (CHCl₃)

O-Si 915及び1255 cm⁻¹
 B-O 1350及び1370 cm⁻¹
 芳香族 1515、1570及び1602 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

1. 11 t Bu
 6. 81及び7. 88 Ph-O

7. 3～7. 5 (6H) 及び7. 72 (4H) Ph Si

製造例4：[4- [[(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] フェニル] トリブチル錫

製造例3の工程Aの生成物50gを無水テトラヒドロフラン300ミリリットル中に含有させた溶液に不活性ガス下で-50℃においてsec-ブチルリチウ

ムの溶液（1.13M）123.89ミリリットルを滴下し、次いで -50°C において1時間攪拌した後に塩化トリブチル錫36.29ミリリットルを添加する。30分間攪拌しながら反応媒体を周囲温度に戻した後に、反応混合物を氷冷水中に注ぎ、水性相を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させる。生成物38.5gが油状物の形で得られた（ $T_b = 230^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ ミリバール）。

Rf = 0.36（シクロヘキサン）

IR (CHCl₃)

芳香族 1569、1583、1510、1493 cm^{-1}

製造例5：1-ヨード-4-〔ジメチル-（1,1-ジメチルエチル）シリル〕オキシ〕ベンゼン

p-ヨードフェノール500mgをジメチルホルムアミド4ミリリットル中に含有させた混合物に不活性雰囲気下で周囲温度においてイミダゾール387mg及び塩化t-ブチルジメチルシリル411mgを添加し、この混合物を周囲温度において15時間、次いで 40°C において1時間、攪拌する。この反応媒体を水中に注ぎ、水性相をジクロロメタンで抽出する。次いで有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。こうして所期の化合物636mgが得られた。

Rf = 0.82（シクロヘキサン+酢酸エチル、比9：1）

NMR (CDCl₃) 200MHz

0.1 ppm (s) CH₃

0.9 ppm (s) tBu

6.55 ppm (d) ~ 7.5 ppm (d) 芳香族の4H

製造例6：1-ヨード-4-（フェニルメトキシ）ベンゼン

p-ヨードフェノール10gをジメチルホルムアミド150ミリリットル中に含有させた混合物に不活性雰囲気下で 0°C において油中50%水素化ナトリウム2.4gを添加し、この混合物を30分間攪拌し、臭化ベンジル5.9ミリリットルを添加する。30分間攪拌しながら反応媒体を周囲温度に戻した後に、この反応媒体を水中に注ぎ、生成物が沈殿するのが観察された。乾燥させた後に、所

期の化合物 14.7 g が得られた。

R f = 0.67 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比9:1)

NMR (CDCl₃) 200 MHz

7.35 (m) ベンジルの芳香族のH

7.5 (d) 2H H_a及びH_b

6.7 (d) 2H H_c及びH_d

5 (s) C₆H₅Ph

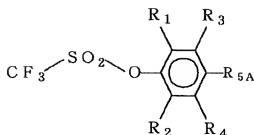
製造例7: 3, 5-ジブロム-4-[[(トリフルオルメチル) スルホニル] オキシ] ベンズアルデヒド

3, 5-ジブロム-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 19.0 g をピリジン 100 ミリリットル中に含有させた混合物に不活性ガス下で 0℃において無水トリフル酸 (即ち無水トリフルオルメタンスルホン酸) 14.73 ミリリットルを添加する。1時間攪拌しながら温度を周囲温度に戻し、反応媒体を水中に注ぎ、水性相を 150 ミリリットルずつのジクロルメタンで3回抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させる。粗製生成物 23.83 g が得られ、これを濾過クロマトグラフィー (溶離剤はヘキサンと酢酸エチルとの比 1:1 の混合物) によって精製する。こうして、所期の化合物 23.83 g が得られた。

R f = 0.71 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1:1)

製造例8~16

同様の態様で操作を実施して、一般式 (II) の次のトリフレート (トリフル酸エステル又はトリフルオルメタンスルホン酸エステル) を製造した。



製造例	R ₁	R ₃	R ₂	R ₄	R _{5A}	R _f	C ₈ H ₁₂ /AcOEt
8	Me	H	Me	H	CHO	0.34	9/1
9	H	Me	iPr	Me	COCH ₃	0.64	7/3
10	iPr	H	Cl	Me	COCH ₃	0.44	7/3
11	Cl	H	OMe	H	CHO	0.29	8/2
12	Cl	H	Cl	H	CHO	0.53	7/3
13	iPr	H	Cl	H	CHO	0.35	9/1
14	H	H	Cl	H	COOMe	0.74	7/3
15	CH=CH-CH=CH		Cl	H	CHO	0.75	7/3
16	Cl	H	CF ₃	H	CHO	0.22	9/1

例1: 2, 6-ジブロム-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサルデヒド

工程A: カップリング

2, 6-ジブロム-4'-メトキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサルデヒド

製造例7において得られたトリフレート1. 32gに不活性ガス下においてトルエン50ミリリットル、エタノール20ミリリットル、2M炭酸ナトリウム6.6ミリリットル、製造例1において得られた(4-メトキシフェニル)ボロン酸534mg、塩化リチウム245mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)112mgを添加し、還流下で1時間30分攪拌する。酢酸エチルで希釈した後に、有機相を2N苛性ソーダで洗浄し、次いで飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥させ、次いで減圧下で蒸発させ、次いでシリカを用いたクロ

マトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比98:2の混合物

）によって精製して、所期の化合物89gが得られた。

Rf=0.68 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR (CDCl₃, 300MHz)

3.88 (s)	OCH ₃
7.01~7.15 (AA' BB')	Ph-O-
8.12	H ₃ , H ₅
9.94 (s)	CHO

工程B: 脱保護

2, 6-ジブロム-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサルデヒド

前の工程で調製した生成物1.2gに不活性ガス下でジクロルメタン15ミリリットルを添加し、次いで-45℃においてBB₃O₃・75ミリリットルを添加し、-45℃において1時間攪拌し、次いで15時間攪拌しながら温度を-45℃から-22℃にする。飽和酢酸ナトリウム溶液を添加することによって加水分解し、ジクロルメタン及び酢酸エチルで抽出した後に、有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。粗製反応生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比98:2の混合物) にかける。こうして所期の化合物471mgが得られた。

Rf=0.28 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比8:2)

IR (Nujol法)

OH/NH吸収	約3450 cm ⁻¹
C=O	1684 cm ⁻¹
芳香族	1611、1589、1534、1518 cm ⁻¹

NMR (CDCl₃, 300MHz)

4.97 (s, OH) ;
6.95及び7.20 (AA' BB'、Ph-O) ;
8.12 (s) H ₃ , H ₅ ;
9.94 (s, CHO)

例2: 2, 6-ジブロム-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

例1で製造した生成物140mgをメタノール3ミリリットル中に含有させた溶液を0℃に冷却し、硼水素化ナトリウム15mgを添加し、次いで0℃において1時間攪拌する。減圧下でメタノールを蒸発させ、残渣に水を添加する。水性相を酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧下で蒸発させる。次いで残渣をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比9:1の混合物）にかける。所期の化合物47mgが得られた。

Rf=0.67（シクロヘキサン+酢酸エチル、比4:6）

IR (Nujol法)

C=O なし

OH/NHの一般的吸収

芳香族 1612、1594、1518 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, 300MHz)

1.83 (t, OH);

4.71 (d, CH₂);

4.95 (s, OH);

6.92~7.08 (AA' BB', Ph-O);

7.64 (s, H3, H5)

例3: 2-クロル-4'-ヒドロキシ-6-メトキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: カップリング

2-クロル-6-メトキシ-4'-フェニルメトキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサアルデヒド

製造例11において得られたトリフレート3gをジオキサン20ミリリットル中に含有させた不活性雰囲気下の溶液に、臭化カリウム1.4g、K₃PO₄一水和物3.7g、次いで製造例2において得られたボロン酸0.55g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.62gを添加し、110℃において12時間攪拌する。濾過し、減圧下で蒸発させた後に、混合物をシリカ

を用いたクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比9：1の混合物、次いで比8：2の混合物）にかけた。純粋な所期の化合物762mgが得られた。

Rf=0.4（シクロヘキサン+酢酸エチル、比8：2）

NMR（CDCl₃、250MHz）

3.82（s）	OCH ₃
5.11（s）	CH ₂ Ph
7.08及び7.25 AA'BB'	Ph-O
7.37及び7.6（2d）J=2.5	H ₂ 、H ₃
7.3～7.5（m）	ベンジルのH
9.95（s）	CHO

工程B：脱保護及び還元

2-クロール-4'-ヒドロキシ-6-メトキシ（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

前の工程で得られた生成物200mgを、周囲温度においてエタノール5ミリリットル中で9.5%炭素担持パラジウム60mgと混合する。この媒体を水素雰囲気下に置き、20℃において3時間攪拌し、次いで濾過し、減圧下で蒸発させて、茶色の油状物265mgを得る。この混合物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比8：2の混合物、次いで比7：3の混合物、最後に比1：1の混合物）によって精製する。所期の化合物62mg及び還元化合物（R₁=メチル）37mgが得られた。

Rf=0.1（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

NMR（CDCl₃、250MHz）

1.74（t）	CH ₂ OCH ₃
4.91（d）	CH ₂ OH
3.75（s）	OCH ₃
4.79（s）	OH
6.9及び7.16 AA'BB'	Ph-O
6.91及び7.09 2d	H ₃ 、H ₂

例4：2-クロル-4'-ヒドロキシ-6-(1-メチルエチル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

製造例13において得られたトリフレート210.9mgから出発して例3の工程A及びB(カップリング+脱保護)及び例2(還元)と同等の態様で方法を実施して、所期の化合物36mgが得られた。

Rf=0.32(シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR(CDC1₃, 300MHz)

1.09(d)	CH(CH ₃) ₂
2.81(sept)	CH(CH ₃) ₂
4.60(s)	CH ₂ OH
7.28(m)	H ₃ , H ₅
6.88及び6.94 AA'BB'	Ph-O

例5：2-クロル-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A：カップリング

2-クロル-4'-フェニルメチルオキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

製造例14において得られたトリフレート1.58gから出発して例3の工程Aと同等の態様で操作を実施して、所期の化合物0.96gが得られた。

Rf=0.42(シクロヘキサン+酢酸エチル、比90:10)

NMR(CDC1₃, 300MHz)

3.95 s	COCH ₃
5.12 s	PhCH ₂
8.13 d	H ₃
7.95 dd	H ₅
7.30 7.50 m 6H	ベンジルのH+H ₆
7.04及び7.41 AA'BB'	Ph-O

工程B：エステル還元

2-クロル-4'-フェニルメチルオキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メ

タノール

前記エステル204. 4mgをテトラヒドロフラン10ミリリットル中に含有させた混合物と水素化アルミニウムリチウム44mgとを不活性雰囲気下で0℃において2時間互いに混合し、次いでこの混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させた後に、所期の化合物174mgが得られた。

Rf=0. 17 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比8:2)

工程C: 脱保護

2-クロル-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール

前の工程のベンジル誘導体174mgから出発して例3の工程Bと同等の態様で操作を実施して、所期の化合物55mg及び還元された同族体 {R_s=CH₃、Rf=0. 53 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)} 37%が得られた。

Rf=0. 18 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR (DMSO, 250MHz)

4. 52 s	C <u>H</u> ₂ OH
5. 33 s	CH ₂ O <u>H</u>
7. 30 ws 2H及び7. 44 s 1H	H ₃ 、H ₅ 、H ₆
6. 84 d 及び7. 23 d	Ph-O
9. 59 s	Ph-O <u>H</u>

例6: 4'-エチル-5'-メチル-2'- (1-メチルエチル) - (1, 1'-ビフェニル) -4-オール

製造例9において得られたトリフレート1. 52gから出発して例4と同等の態様で操作を実施する。クロマトグラフィー (溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比10:0、比9:1、次いで比7:3の混合物) によって精製した後に、所期の化合物100mg及び対応するアルコール (R_s=CH(OH)CH₃、Rf=0. 27) 48mgが得られ、所期の化合物をペンタンから再結晶した。

。

R f = 0.55 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1:1)

融点 = 106 ~ 108 °C

NMR (CDCl₃)

1. 15 d	CH (CH ₂) ₂
1. 26 d	CH ₂ CH ₃
2. 66 d	CH ₂ CH ₃
2. 28 s	CH ₃
3. 03 d	CH (CH ₃) ₂
4. 71 s	OH
6. 85及び7. 15 2d	Ph-O
7. 14及び6. 95 2s	H ₃ ' 及びH ₆ '

例7: 2-クロル-4'-ヒドロキシ-6-(トリフルオルメチル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

製造例16において得られたトリフレート285mgから出発して例3と同等の態様で方法を実施して、所期の化合物10.6mgが得られた。

R f = 0.23 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR (DMSO, 300MHz)

4. 62 d	CH ₂ OH
5. 54 t	CH ₂ OH
6. 82及び6. 98 AA'BB'	Ph-OH
7. 72 ws 7. 76 ws	H ₃ , H ₅
9. 62 s	Ph-OH

例8: 3-クロル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ナフタリンメタノール

工程A: カップリング

3-クロル-4-(4-フェニルメトキシフェニル)-1-ナフタリンカルボキサルデヒド

製造例15において得られたトリフレート1.7gから出発して例3の工程Aと同等の態様で方法を実施して、精製された所期の化合物1.1gが得られた。

$R_f = 0.50$ (シクロヘキサン+酢酸エチル、比8:2)

IRスペクトル (溶媒 CHCl_3)

カルボニル 1693 cm^{-1}

芳香族 $1609, 1576, 1563, 1516, 1506\text{ cm}^{-1}$

工程B: 脱保護

3-クロル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ナフタリンカルボキサルデヒド (化合物A) 及び3-クロル-4-[4-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)フェニル]-1-ナフタリンカルボキサルデヒド (化合物B)

前の工程で得られた塩素化誘導体150mgとトリフルオル酢酸3ミリリットルとを不活性雰囲気下において10分間互いに混合する。酢酸エチルで抽出し、減圧下で蒸発させた後に、粗製生成物をクロマトグラフィー (溶離剤はシクロヘキサンとジクロルメタンとエーテルとの比70:20:10の混合物) によって精製する。所期の化合物A 40mg 及び同族体B {脱保護され且つ脱離した保護基がフェニルの3位に転移したもの、 $R_f = 0.45$ (シクロヘキサン+酢酸エチル、比70:30)} 60mg が得られた。所期の化合物Aはそのまま次の工程で用いる。

$R_f = 0.40$ (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

工程C: 還元

3-クロル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ナフタリンメタノール 前の工程で得られた生成物Aから出発して例2と同等の態様で方法を実施する。純粋な所期の化合物25mg が得られた。

$R_f = 0.15$ (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

微量分析

実測値 C 71.6% ; H 4.50% ; Cl 12.5%

計算値 C 71.71% ; H 4.6% ; Cl 12.45% ; O 11.24%

例9: 4-[4-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)フェニル]-3-クロル

—1—ナフタリンメタノール

例8の工程Bにおいて得られた生成物B60mgから出発して例3と同等の態様で操作を実施して、所期の化合物40mgが得られた。

Rf=0.15 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比70:30)

NMR (CDCl₃)

- 1.82 CH₂OH
- 5.18 (s) CH₂OH
- 4.07 (s) CH₂Ph
- 4.82 (s) Ph-OH
- 6.94 (d1) 1H; 7.10 (m) 2H; 7.15~7.47 5H;
- 7.42 1H; 7.53 2H;
- 7.69 (s) 1H; 8.09 (d) 1H: 芳香族

例10: 4-(2-クロル-4-メチル-1-ナフチル)フェノール

例8の工程Cにおいて得られたアルコール190mg、9.5%炭素担持パラジウム50mg及び酢酸エチル30ミリリットルを周囲温度において水素雰囲気下で15分間互いに混合する。濾過して減圧下で蒸発させた後に、粗製生成物をクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比95:5の混合物)によって精製する。こうして所期の化合物45mgが得られた。

Rf=0.60 (シクロヘキサン+酢酸エチル)

NMR (CDCl₃, 250MHz)

- 2.71 s CH₃
- 5.14 s Ph-OH
- 6.98及び7.20 Ph-OH
- 7.25~7.40、7.99 dd ナフチル

微量分析

実測値 C 75.7% ; H 5.0% ; Cl 13.2%

計算値 C 75.98% ; H 4.88% ; Cl 13.19% ; O 5.95%

例11: 2,6-ジメチル-4'-ヒドロキシ- (1,1'-ビフェニル) -4

ーカルボキサアルデヒド

工程A：カップリング

2, 6-ジメチル-4'-[[(1, 1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]- (1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサアルデヒド

製造例8において得られたトリフレート4gをジオキサン20ミリリットル中に含有させた混合物に不活性ガス下で塩化リチウム1.58g、テトラキス(ト

リフェニルホスフィン)パラジウム(0)600mg及び製造例4において得られた[4-[(1, 1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]フェニル]トリブチル錫10.56gを添加し、100℃において16時間攪拌する。ジオキサンを部分的に蒸発させ、次いでジクロルメタン中に取り出す。有機相を飽和KF溶液で洗浄し、乾燥させ、次いで減圧下で蒸発させる。残渣をシリカを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比99:1の混合物)によって精製する。所期の化合物が40%の収率で得られた。

Rf=0.39(シクロヘキサン+酢酸エチル、比95:5)

IR(CHCl₃)

C=O 1693 cm⁻¹

芳香族 1607、1591、1571、1510 cm⁻¹

工程B：脱保護

2, 6-ジメチル-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサアルデヒド

前記の生成物1.8gをテトラヒドロフラン10ミリリットル中に含有させた溶液に不活性ガス下で弗化テトラブチルアンモニウム35ミリリットルを添加し、周囲温度において10分間攪拌する。テトラヒドロフランを蒸発させた後に、こうして回収された粗製生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比90:10の混合物)にかける。こうして所期の化合物634mgが得られた。

Rf=0.36(シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

IR(CHCl₃)

OH 3597 cm⁻¹C=O 1695 cm⁻¹芳香族 1613、1603、1592、1568、1518 cm⁻¹

例12: 1- [2-クロル-4'-ヒドロキシ-3-メチル-6-(1-メチルエチル)- (1, 1'-ビフェニル-4-イル)] -エタノン

製造例10において得られたトリフレート1. 47 gをジオキサン30ミリリットル中に含有させた混合物に不活性ガス下で製造例3において得られたボロン

酸1. 63 g、磷酸三カリウム一水和物1. 42 g、無水臭化カリウム538 mg及びテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 474 mgを添加する。100℃において48時間攪拌し、この反応混合物を濾過し、減圧下で乾燥抽出物が得られるまで蒸発させる。こうして回収された粗製生成物を再びテトラヒドロフラン20ミリリットル中に溶解させ、1 M臭化テトラブチルアンモニウム溶液4. 5ミリリットルを添加する。2時間攪拌した後に、この混合物をシリカを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比1: 9の混合物、次いで比4: 6の混合物)にかける。こうして粗製の所期の化合物552 mgが採集され、これをエーテルとヘキサンとの比1: 4の混合物から再結晶する。精製された所期の化合物415 mgが得られた。

Rf = 0. 15 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比9: 1)

融点=176~177℃

NMR (CDCl₃, 300MHz)

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| 1. 09 (d) | CH (CH ₃) ₂ |
| 2. 48及び2. 61 (2 s) | COCH ₃ 及びCH ₃ |
| 2. 75 (m) | CH (CH ₃) ₂ |
| 4. 88 (s) | Ph-OH |
| 6. 92及び7. 02 (2 d) 芳香族 | Ph-O |
| 7. 39 (s) | 芳香族 Ph-CO |

例13: 1- [2-クロル-4'-ヒドロキシ-3-メチル-6-(1-メチルエチル)- (1, 1'-ビフェニル-4-イル)] -エタノール

例12において製造した化合物220mgから出発して例2におけるように操作し、シリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比7：3の混合物）にかけ、次いでエーテルから再結晶した後に、所期の化合物152mgが得られた。

Rf = 0.32（シクロヘキサン+酢酸エチル、比1：1）

NMR（CDCl₃、300MHz）

1. 10 (d)	CH (CH ₃) ₂
1. 52 d	CH (OH) CH ₃
2. 39 s	Ph-CH ₃
2. 71 (m)	CH (CH ₃) ₂
4. 73 s	Ph-OH
5. 21 m	CH (OH) CH ₃
1. 77 d	CH (OH) CH ₃

例14：2，6-ジクロルーα-エチニルー4'-ヒドロキシー（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

工程A：カップリング

2，6-ジクロルー4'-[[(1，1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]-（1，1'-ビフェニル）-4-カルボキサルデヒド

製造例12において得られたトリフレート20.2gをジオキサン125ミリリットル中に含有させた混合物及び製造例3において得られたボロン酸22.4gから出発して例3と同等の態様で操作を実施する。クロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと塩化メチレンとの比92：8の混合物、次いで比90／10の混合物、最後に比80／20の混合物）によって精製した後に、二塩素化合物62%と一塩素化合物38%とから成る混合物12.5gが得られた。

Rf = 0.66（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

工程B：マグネシウム化合物の添加

2，6-ジクロルーα-エチニルー4'-[[(1，1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]-（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

前の工程で製造したシリル化合物700mgをTHF15ミリリットル中に含有させた不活性ガス下の溶液にTHF中の臭化エチルマグネシウム1.5ミリリットルを0~5℃において添加し、次いでこの温度において2時間30分攪拌する。飽和塩化アンモニウムで中和した後に、酢酸エチルで抽出し、次いで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗製の所期の化合物720mgが得られた。

工程C：シリル化合物の脱保護

2, 6-ジクロロ- α -エチニル-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

例11の工程Bと同等の態様で操作を実施して、精製された化合物90mgが得られた。

Rf=0.36 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1:1)

NMR (CDCl₃, 250MHz)

2.75 (d)	CH(OH)-C≡C- <u>H</u>
5.47 (ws, 交換後d)	<u>CH</u> (OH)-C≡C-H
2.32 (m) 及び 4.92 (m)	移動性2H
6.93 及び 7.14 AA'BB'	Ph-O
7.59 (s)	H ₃ , H ₅

例15：2, 6-ジクロロ- α -フェニル-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

例14の工程Aのシリル化生成物700mgに対して臭化フェニルマグネシウムを例14の工程B及びCと同等の態様で操作を実施して作用させることによって、所期の化合物203mgが得られた。

Rf=0.5 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1:1)

NMR (CDCl₃, 250MHz)

5.76 (ws, 交換後d)	<u>CH</u> (OH)-Ph
6.17 (移動性d)	
6.81 及び 7.01 AA'BB'	Ph-O

7. 25 (t)	フェニルのH ₄
7. 35 (t)	フェニルのH ₃ 、H ₅
7. 44 (d l)	フェニルのH ₂ 、H ₆
7. 5 (s)	H ₃ 、H ₅
9. 61 (移動性 s)	Ph-O <u>H</u>

例16: 2, 6-ジクロル- α -エチル-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール

例14の工程Aのシリル化生成物1. 2 gに対して臭化エチルマグネシウムを例14の工程B及びCと同等の態様で操作を実施して作用させることによって、所期の化合物21 mgが得られた。

R f = 0. 47 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1: 1)

NMR (CDCl₃, 250 MHz)

0. 87 t	CH ₂ C <u>H</u> ₃
1. 63 m	C <u>H</u> ₂ C H ₃
4. 5 m	C <u>H</u> OH
5. 39 d	CH O <u>H</u>
6. 83及び7. 03 AA' BB'	Ph-O
7. 45	H ₃ 、H ₅
9. 62 s	Ph-O <u>H</u>

例17: 3- (2, 6-ジクロル-4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4-イル) -2-プロペノール

工程A: ホスフィンによる同族体化

3- (2, 6-ジクロル-4'- [[(1, 1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] - (1, 1'-ビフェニル) -4-イル) プロペナル

例14の工程Aにおいて製造したシリル化合物1. 7 gをクロロホルム1. 5ミリリットル中に含有させた不活性ガス下の溶液にトリフェニルホスフィン (Ph₃P=CH-CHO) 1. 03 gを添加し、この反応媒体を120℃において6時間還流する。冷却し、濾過し、減圧下で蒸発させた後に、得られた粗製生成

物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比9：1の混合物）によって精製する。所期の化合物980mgが得られた。

工程B：アルデヒドの還元

3-（2，6-ジクロール-4'-[（1，1'-ジメチルエチル）ジフェニルシリル]オキシ）-（1，1'-ビフェニル）-4-イル）プロペノール

前の工程で得られた同族体シリル化合物をメタノール10ミリリットル中に溶解させる。硼素水化ナトリウム35mgを添加し、次いで不活性雰囲気下で周囲温度において1時間攪拌する。この溶液をそのまま次の工程で用いる。

工程C：シリル化誘導体の脱保護

3-（2，6-ジクロール-4'-ヒドロキシ-（1，1'-ビフェニル）-4-イル）-2-プロペノール

前記の溶液にTBAF3.5ミリリットルを添加し、この混合物を不活性雰囲気下において15分間攪拌する。6N塩酸溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させた後に、粗製の所期の化合物730mgが得られ、これをクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比8：1の混合物及び次いで比1：1の混合物）によって精製する。純粋な所期の化合物1.27mgが得られた。

Rf=0.24（シクロヘキサン+酢酸エチル、比1：1）

NMR（CDCl₃）

1. 51（t、移動性）	CH=CH-CH ₂ -OH
4. 37（m、交換後d）	CH=CH-C _H ₂ -OH
4. 85 移動性s	Ph-OH
6. 41 dt J=16	CH=CH-C _H ₂ -OH
6. 56 wd J=16	C _H =CH-CH ₂ -OH
6. 92及び7. 15 AA'BB'	Ph-O
7. 4 s	H ₃ , H ₃

例18：2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ-（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

工程A: カップリング

2, 6-ジニトロ-4'-[[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]- (1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

下記の例30の工程Aにおいて得られる4-クロル-3, 5-ジニトロ安息香酸メチル1. 53 gをテトラヒドロフラン15ミリリットル中に含有させた混合物を不活性雰囲気下において製造例5の生成物1. 96 g及び銅2. 8 gと混合し、次いで120℃において24時間攪拌する。濾過した後に、減圧下で蒸発させ、粗製生成物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比9:1の混合物及び次いで比1:1の混合物）によって精製する。こうして所期の化合物1. 2 gが得られた。

Rf=0. 45（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3）

IR (CHCl₃)

C=O 1735 cm⁻¹

芳香族+NO₂ 1620、1607、1575、1545、1517 cm⁻¹

工程B: ニトロ基の還元

2-アミノ-4'-[[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]- (1, 1'-ビフェニル)-6-ニトロ-4-カルボン酸メチル

前の工程で得られた生成物1. 15 g、シクロヘキサン4. 9ミリリットル及びPd(OH)₂ 345 mgから成る混合物を不活性雰囲気下において還流下で16時間攪拌する。濾過し、次いで減圧下で蒸発させた後に、粗製生成物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比9:1の混合物）によって精製する。油状物670 mgが得られ、これをエチルエーテルとヘキサンとの混合物から結晶化させる。こうして所期の化合物522 mgが得られた。

Rf=0. 2（シクロヘキサン+酢酸エチル、比85:15）

IR (CHCl₃)

=C-NH₂ 3500 cm⁻¹

C=O 1726 cm⁻¹

芳香族 1621 cm⁻¹

第一のNO₂バンド 1610 cm⁻¹

NH₂ 1635、1516 cm⁻¹

工程C: NH₂のBrによる置換

2-ブロム-4'-[[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-
-(1, 1'-ビフェニル)-6-ニトロ-4-カルボン酸メチル

前の工程の生成物をトリブロムメタン1.3ミリリットル中に含有させて成る-5℃に冷却した混合物に不活性雰囲気下において亜硝酸t-ブチル0.062ミリリットルを添加する。100℃において15分間攪拌した後に、反応媒体を減圧下で蒸発させ、粗製反応生成物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比95:5の混合物）によって精製する。こうして純粋な所期の化合物81mgが得られた。

Rf=0.33（シクロヘキサン+酢酸エチル、比9:1）

IR (CHCl₃)

=C-NH₂ なし

C=O 1730、1436 cm⁻¹

芳香族 1608、1572 cm⁻¹

第一のNO₂バンド 1537、1516 cm⁻¹

工程D: 脱保護

2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

前の工程で得られた生成物から出発して例11の工程Bと同等の態様で操作を実施する。脱シリル生成物279mgが得られ、これをそのまま次の工程で用いた。

Rf=0.38（シクロヘキサン+酢酸エチル、比9:1）

工程E: 還元

2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で製造した化合物110mgから出発して例5の工程Bと同等の態様

で操作を実施する。こうして所期の化合物 85 mg が得られ、これをエチルエーテルから再結晶した。

Rf = 0.18 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

微量分析

実測値 C 48.2% ; H 2.9% ; N 4.1%、Br 24.8%

計算値 C 48.2% ; H 3.1% ; N 4.3% ; Br 24.7%

例19: 2-アミノ-6-ブロム-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: NO₂の還元及び脱保護

2-アミノ-6-ブロム-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

例18の工程Cにおいて得られた生成物10gから出発して例18の工程Bと同等の態様で方法を実施する。所期の化合物(還元され且つ脱保護されたもの)

7.97g及び保護された同族体 {Rf = 0.56 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)} 577mg が得られた。

Rf = 0.17 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

工程B: エステルの還元

2-アミノ-6-ブロム-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で得られた生成物550mgから出発して例5の工程Bと同等の態様で操作を実施する。所期の化合物250mg が得られた。

Rf = 0.18 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

微量分析

実測値 C 52.8% ; H 4.1% ; N 4.5% ; Br 26.9%

計算値 C 53.1% ; H 4.1% ; N 4.8% ; Br 27.2%

IR (Nujol法)

C=O なし

OH/NH吸収

芳香族領域、 NH_2 1606、1586、1550、1540、1516、
1496 cm^{-1}

例20：2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-メチルチオール（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

工程A： NH_2 のSMeによる置換

2-ブロム-4'-[[（1，1-ジメチルエチル）ジフェニルシリル]オキシ]
]-6-メチルチオール（1，1'-ビフェニル）-4-カルボン酸メチル

クロロホルム1ミリリットル中の例19の工程Aにおいて製造した化合物（還元され且つ保護された化合物）400mg、 $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{O}$ 、17ミリリットル及び亜硝酸t-ブチル0.16ミリリットルから成る混合物を不活性雰囲気下で周囲温度において16時間撹拌する。この反応媒体を加水分解し、抽出し、減圧下で濃縮した後に、粗製生成物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比998：2の混合物）によって精製する。こうして所期の化合物245mgが得られた。

$R_f = 0.47$ （シクロヘキサン+酢酸エチル、比1：1）

NMR (CDCl_3 、200MHz)

0.19 s	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$
0.9 s	$\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
2.3 s	$\text{S}-\text{CH}_3$
6.85及び7.0 AA'BB'	Ph-O
7.68及び8.0 d	H_3 、 H_5

工程B：還元+脱保護

2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-メチルチオール（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

前の工程で得られた生成物200mgから出発して例18の工程D及びEと同等の態様で操作を実施する。こうして純粋な所期の化合物10.9mgが得られた。

$R_f = 0.2$ （シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

NMR (CDCl₃, 250MHz)

2. 31 s	S-C \underline{H}_3
4. 53 s	C \underline{H}_2 OH
5. 34 (t, 移動性)	C \underline{H}_2 O \underline{H}
6. 81及び6. 93 AA'BB'	Ph-O
7. 17 (ws) 及び7. 39 (ws)	H ₃ , H ₅
9. 54 (s, 1)	Ph-OH

例21: 2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-(1H-ピロール-1-イル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: アミンから出発するピロールの生成

2-ブロム-4'-[[(1, 1'-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]-6-(1H-ピロール-1-イル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

酢酸17ミリリットル中の例19の工程Aにおいて製造した化合物(還元され且つ保護された化合物)700mgと2, 6-ジメトキシテトラヒドロフラン2

3ミリリットルとを不活性雰囲気下で混合し、16時間還流する。この反応媒体を加水分解し、酢酸エチルで抽出し、減圧下で蒸発させた後に、粗製の所期の化合物813mgが得られ、これをそのまま次の工程で用いた。

Rf=0. 8 (シクロヘキサン+酢酸エチル)

NMR (CDCl₃, 200MHz)

0. 12 s	Si (C \underline{H}_3) ₂
0. 85 s	Si-C (CH ₃) ₃
3. 85 s	COOC \underline{H}_3
5. 95 m	ピロールのH ₃ , H ₄
6. 56 m	ピロールのH ₂ , H ₅
6. 66及び6. 87 AA'BB'	Ph-O
7. 31及び7. 67	H ₃ , H ₅

工程B: 還元及び脱保護

2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-(1H-ピロール-1-イル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で得られた生成物750mgから出発して例18の工程D及びEと同等の態様で操作を実施する。こうして純粋な所期の化合物212mgが得られた。

Rf=0.29 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR (DMSO、250MHz)

5.42 t 移動性	CH ₂ OH
4.57 d、交換後 s	CH ₂ OH
5.95 m	ピロールのH ₃ 、H ₄
6.56 m	ピロールのH ₂ 、H ₅
6.66及び6.87 AA'BB'	Ph-O
7.31及び7.67 d	H ₃ 、H ₅
9.44 s 移動性	Ph-OH

例22: 2, 6-ジメトキシ-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: カップリング

2, 6-ジメトキシ-4'-ベンジルオキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサルデヒド

4-ブロム-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド (Finorga) 5.07gをジオキサン50ミリリットル中に含有させた混合物に不活性ガス下で製造例2で得られたボロン酸19g、磷酸三カリウム水和物7.15g及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)1.2gを添加する。この反応混合物を15時間還流し、氷冷水中に注ぎ、水性相をエーテルで抽出し、次いで酢酸エチルで抽出する。これら有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。こうして回収された粗製生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はジクロルメタンとペンタンとの比70:30の混合物)にかける。こうして所期の化合物284gが採集された。

Rf = 0.5 (ジクロルメタン)

IR (CHCl₃)

C=O 1692 cm⁻¹

芳香族 1610、1582、1572、1520、1499 cm⁻¹

工程B: 脱ベンジル及び還元

2, 6-ジメトキシ-4'-ヒドロキシ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で得られた生成物502.3mgを酢酸エチル13ミリリットル中に含有させた混合物を周囲温度において9.5%炭素担持パラジウム161mgと混合する。この反応媒体を水素雰囲気下に置き、3時間攪拌する。濾過した後に、濾液を減圧下で蒸発させ、粗製残渣をシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤は最初にジクロルメタン単独、次いでジクロルメタンとメタノールとの比95:5の混合物）にかける。こうして所期の化合物134mg及び例23の化合物(R_s=Me)110mgが得られた。

Rf = 0.41 (ジクロルメタン+メタノール、比9:1)

融点 = 184℃

IR (Nujol法)

C=O なし

OH/NH領域 最大3500 cm⁻¹

最大3260 cm⁻¹

芳香族 1610、1593、1579、1523、1492 cm⁻¹

例23: 2', 6'-ジメトキシ-4'-メチル-(1, 1'-ビフェニル)-4-オール

例22の工程Aにおいて得られた生成物106.5mgを酢酸エチル3.5ミリリットル中に含有させた混合物を周囲温度において9.5%炭素担持パラジウム34mgと混合する。この反応媒体を水素雰囲気下に置き、20℃において24時間攪拌する。濾過した後に、この混合物を減圧下で蒸発させ、こうして所期の化合物69mgが採集された。

R f = 0.45 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

融点 = 162℃

IR (Nujol法)

C=O なし

OH 3598 cm⁻¹

芳香族 1606、1592、1575、1521、1489 cm⁻¹

例24: 2,6-ジクロル-4'-ヒドロキシー(1,1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: 保護

2-(3,5-ジクロルフェニル)-1,3-ジオキサラン

3,5-ジクロルベンズアルデヒド4.66gをp-トルエンスルホン酸0.23g、エチレングリコール3ミリリットル及びトルエン40ミリリットルと混合する。この反応媒体を2時間加熱還流し、飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ、水性相をデカンテーションする。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。所期の化合物5.756gが油状物の形で単離された。

R f = 0.45 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比9:1)

IR (CHCl₃)

C=O なし

芳香族 1592、1575 cm⁻¹

ケタール

工程B: オルト金属化及び沃素化

2-(3,5-ジクロル-4-ヨードフェニル)-1,3-ジオキサラン

前の工程で得られた生成物5.631gをテトラヒドロフラン45ミリリットル中に含有させた溶液を不活性雰囲気下で-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムの溶液21.4ミリリットルを1時間かけて滴下し、この混合物を-78℃において30分間攪拌し、次いでN-ヨードスクシンイミド6.94gをテトラヒドロフラン40ミリリットル中に含有させた溶液を1時間かけて滴下する。-78℃において1時間攪拌し、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液中に注

ぎ、塩化メチレンで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。所期の化合物10.11gが油状物の形で単離された。

Rf=0.22 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比95:5)

工程C:カップリング

2-[2,6-ジクロルー4'-フェニルメトキシ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル]-1,3-ジオキサラン

前の工程で得られた生成物10.11gをトルエン60ミリリットル、製造例2のボロン酸10.69g、2M炭酸ナトリウム溶液29.3ミリリットル、エタノール15ミリリットル及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)1.69gと混合する。不活性雰囲気下でトルエンの還流下で15分間攪拌し、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ、エーテルで抽出する。有機相を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。所期の化合物14.43gが油状物の形で単離された。

Rf=0.2 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比90:10)

IR (CHCl₃)

芳香族 1611、1580、1555、1520、1498 cm⁻¹

工程D:脱保護(ケタールの加水分解)

2,6-ジクロルー4'-フェニルメトキシ-(1,1'-ビフェニル)-4-

カルボキサルデヒド

前の工程で得られた生成物14.31gをテトラヒドロフラン70ミリリットル及び1N塩酸36ミリリットルと混合する。この反応混合物をテトラヒドロフランの還流下に15時間加熱し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、水性相をジクロルメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。油状物の形の粗製生成物13.24gをシリカを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比99:5:0.5の混合物)にかける。こうして所期の化合物2.352gが得られた。

Rf=0.4 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比90:10)

IR (CHCl₃)

芳香族 1609、1590、1577、1548、1516 cm⁻¹

C=O 1707 cm⁻¹

工程E: 脱ベンジル

2, 6-ジクロル-4'-ヒドロキシ (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール

前の工程で得られた生成物101.4 mgを酢酸エチル5ミリリットル中で周囲温度において9.5%炭素担持パラジウム31 mgと混合する。この反応媒体を水素雰囲気下に置き、20℃において4時間攪拌する。濾過した後に、濾液を減圧下で蒸発させ、次いでシリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比9:1の混合物）によって精製する。こうして所期の化合物61 mgが採集された。

Rf = 0.21 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

融点 = 161℃

IR (CHCl₃)

-OH 3599 cm⁻¹

芳香族 163、1603、1593、1546、1520、1501 cm⁻¹

例25: 2, 6-ジクロル-4'-ヒドロキシ (1, 1'-ビフェニル) -4-カルボキサルデヒド

ジクロルメタン1ミリリットル中の例24の工程Dにおいて製造した化合物1

01.6 mgと沃化トリメチルシリル0.053ミリリットルとから成る混合物を不活性雰囲気下で25℃において1時間攪拌する。メタノールで加水分解し、減圧下で蒸発させた後に、残渣をジクロルメタン中に取り出し、水で洗浄し、有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させる。得られた粗製生成物をクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比95:5の混合物）によって精製する。純粋な所期の化合物50 mgが得られた。

融点 = 154 ~ 156℃。

Rf = 0.21 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比8:2)

NMR (DMSO、300MHz)

6.88 d	及び7.10 AA'BB'	Ph-OH
8.04 s	2H	H ₃ 、H ₅
9.77		Ph-OH
10.00 s		CHO

例26: 4'-ヒドロキシ-2, 3, 5, 6-テトラクロル- (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール

工程A: カップリング

4'-フェニルメトキシ-2, 3, 5, 6-テトラクロル- (1, 1'-ビフェニル)

3-ヨード-1, 2, 4, 5-テトラクロルベンゼン1 g、製造例2において得られたボロン酸790 mg、パラジウムテトラキス80 mg及び燐酸カリウム2 gをジオキサン100ミリリットル中で混合する。この反応媒体を5時間還流し、パラジウムテトラキスをさらに80 mg添加し、この反応媒体を24時間還流する。この混合物を直接シリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比99:1の混合物) にかける。こうして粗製生成物689 mgを採集し、これをエーテルとペンタンとの混合物から再結晶する。所期の化合物が60%の収率で得られた。

Rf=0.6 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比95:5)

IR (CHCl₃)

芳香族 1601、1590、1500 cm⁻¹

工程B: ホルミル化

4'-フェニルメトキシ-2, 3, 5, 6-テトラクロル- (1, 1'-ビフェニル) -4-カルボキサアルデヒド

前の工程で製造した化合物350 mgをテトラヒドロフラン5ミリリットル中に含有させた混合物を-78℃に冷却し、ヘキサン中1.45 Mのn-ブチルリチウム溶液0.69ミリリットルを滴下し、次いで-78℃において2時間攪拌した後に、ジメチルホルムアミド90マイクロリットルをテトラヒドロフラン0

． 4 ミリリットル中に含有させた混合物を滴下する。－65℃において16時間攪拌し、この反応媒体を氷13.6g及び濃塩酸2.7ミリリットル中に注ぎ、水性相を酢酸エチルで抽出する。乾燥させて濃縮した後に、所期の化合物と出発物質とから成る混合物320mgが得られ、これをそのまま次の工程で用いた。

Rf = 0.47 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比95:5)

NMR (CDCl₃, 200MHz)

10.35 (s)	CHO
7 (m)	Ph-O芳香族H
7.4 (m)	ベンジル芳香族H
5.05 (s)	Ph-CH ₂ -O

工程C:還元

4'-フェニルメトキシ-2, 3, 5, 6-テトラクロール (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール

前の工程で製造した化合物320mgをメタノール16ミリリットル、硼水素化ナトリウム34mg及びジクロロメタン0.5ミリリットルと混合し、この反応媒体を周囲温度において15分間攪拌する。次いで反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液中に注ぎ、水性相を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。残渣をシリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤は酢酸エチルとシクロヘキサンとの比10:90の混合物) にかける。こうして所期の化合物130mgが得られた。

Rf = 0.56 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比95:5)

工程D:脱保護

4'-ヒドロキシ-2, 3, 5, 6-テトラクロール (1, 1'-ビフェニル) -4-メタノール

前の工程で得られた生成物130mgを酢酸エチル5.5ミリリットル中に含有させた混合物を周囲温度において9.5%炭素担持パラジウム34mgと混合する。この反応媒体を水素雰囲気下に置き、20℃において6時間攪拌する。濾過した後に、濾液を減圧下で蒸発させ、次いでシリカを用いたクロマトグラフィー

ー（溶離剤はシクロヘキサノールと酢酸エチルとの比9：1の混合物）によって精製する。こうして粗製生成物116mgが採集され、これをジクロロメタンから再結晶する。所期の化合物47mgが得られた。

Rf = 0.14（シクロヘキサノール+酢酸エチル、比8：2）

NMR (CDCl₃, 250MHz)

2.23 (m) CH₂OH

4.97 幅広 Ph-OH

5.13 (s) CH₂OH

7.10, 6.96 (dd) Ph-OH 芳香族H

例27：2,6-ジフルオール-4'-ヒドロキシ-（1,1'-ビフェニル）-4-メタノール

工程A：保護

1,3-ジフルオール-5-〔（テトラヒドロピラニルオキシ）メチル〕ベンゼン
3,5-ジフルオールフェニルメタノール1.286gを不活性雰囲気下において3,4-ジヒドロピラン1.3ミリリットル、p-トルエンスルホン酸155mg及びジオキサン20ミリリットルと混合し、20℃において2時間30分攪拌する。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ、ジオキサンを減圧下で蒸発させ、水性相を酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、次いで減圧下で蒸発させる。所期の化合物1.81gが採集された。

Rf = 0.42（シクロヘキサノール+酢酸エチル、比9：1）

IR (CHCl₃)

OH なし

芳香族 1632、1602 cm⁻¹

工程B：塩素化、カップリング及びアルコールの脱保護

2,6-ジフルオール-4'-フェニルメトキシ-（1,1'-ビフェニル）-4-メタノール

前の工程で得られた生成物1.04gをテトラヒドロフラン20ミリリットル中に含有させた溶液を-78℃に冷却し、ヘキサノール1.5Mのn-ブチルリチ

ウム溶液3.7ミリリットルを不活性雰囲気下において滴下し、次いで -78°C において15分間攪拌した後に、テトラヒドロフラン中1.0Mの塩化亜鉛溶液5.5ミリリットルを添加する。 -78°C において30分間攪拌した後に、温度を 20°C に戻し、製造例2の工程Aにおいて得られた生成物1.44g及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)265mgを添加する。この反応混合物を5時間還流し、飽和塩化アンモニウム溶液中に注ぎ、水性相をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮する。油状物の形の粗製生成物をそのまま次のアルコールの脱保護の操作に用いる。

前記粗製油状物をメタノール30ミリリットル中に溶解させ、2N塩酸2.3ミリリットルを添加する。この反応媒体を 20°C において4時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注ぐ。減圧下でメタノールを濃縮した後に、水性相をジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮する。こうして所期の化合物1.851gが得られた。

Rf=0.32 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

IR (Nujol法)

OH/NH領域 複合吸収

芳香族 1640、1612、1582、1569、1528、
1492 cm^{-1}

工程C：脱ベンジル

2,6-ジフルオール-4'-ヒドロキシー(1,1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で得られた生成物32mgを酢酸エチル5ミリリットル中に含有させた混合物を周囲温度において9.5%炭素担持パラジウム31mgと混合する。この反応媒体を水素雰囲気下に置き、 20°C において28時間攪拌する。濾過し

た後に、濾液を減圧下で濃縮する。こうして粗製生成物116mgが採集され、これをジクロロメタンから再結晶する。所期の化合物18mgが得られた。

Rf=0.18 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

IR (Nujol法)

OH/NH領域 複合吸収

芳香族 1636、1615、1598、1573、1530 cm⁻¹

例28: 4'-ヒドロキシ-2-トリフルオルメチル- (1, 1'-ビフェニル)
)-4-メタノール

工程A: カップリング

4'-ベンジルオキシ-2-トリフルオルメチル- (1, 1'-ビフェニル)-
4-カルボキサルデヒド

3-トリフルオルメチル-4-ブロムベンズアルデヒド0.911gから出発
して例22の工程Aにおけるように操作し、シリカカラムを用いたクロマトグラ
フィー(溶離剤はシクロヘキサノールと酢酸エチルとの比95:5の混合物)によつ
て精製した後に、所期の化合物1.093gが得られた。

Rf=0.33 (シクロヘキサノール+酢酸エチル、比8:2)

IR (CHCl₃)

CHO 2736、1706 cm⁻¹

Ar 1611 (F)、1580、1565 (肩) 及び1520 cm⁻¹

工程B: 脱保護及び還元

4'-ヒドロキシ-2-トリフルオルメチル- (1, 1'-ビフェニル)-4-
メタノール

前の工程で得られた生成物308mgを酢酸エチル15ミリリットル中に含有
させた混合物を周囲温度において9.5%炭素担持パラジウム290mgと混合
する。この反応媒体を水素雰囲気下に置き、20℃において12時間攪拌する。
濾過した後に、濾液を減圧下で蒸発させる。脱ベンジルされた生成物とその還元
された同族体との混合物215.7mgが得られ、これを次の反応に直接用いる。
。

上で製造された混合物215.7mgをメタノール3ミリリットル及び95%

硼水素化ナトリウム48mgと混合し、周囲温度において3時間攪拌する。減圧
下で濃縮した後に、反応混合物をジクロロメタン中に取り出し、飽和塩化アンモ
ニウム溶液で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。粗製反応生成物をシリカ

を用いたクロマトグラフィー（溶離剤は酢酸エチルとシクロヘキサンとの比2：8の混合物）にかける。こうして所期の化合物99gが得られた。

Rf = 0.20（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

IR (Nujol法)

C=O なし

OH/NH領域 一般的吸収

Ar 1615、1600、1520（肩）及び1492 cm⁻¹

例29：4'-メチル-2'-トリフルオルメチル-（1，1'-ビフェニル）-4-オール

前の例の工程Aにおいて得られたビフェニル1.004gから出発して例3におけるように操作を実施して、所期の化合物216mg及び例28の化合物（R₂ = CH₂OH）373mgが得られた。

Rf = 0.49（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

NMR (CDCl₃, 250MHz)

2.44 (s) CH₃

7.19 (マスク) H'₆

7.34 (dm) H'₅

7.53 (m) H'₃

6.85及び7.20 AA'BB' Ph-O-

4.74 (s) 移動性1H

例30：2，6-ジニトロ-4'-ヒドロキシー（1，1'-ビフェニル）-4-メタノール

工程A：エステル化

4-クロル-3，5-ジニトロ安息香酸メチル

3，5-ジニトロ-4-クロル安息香酸（JANSSEN）10gをメタノール150ミリリットル中に含有させた混合物に不活性雰囲気下で0℃においてSOC1
2

96ミリリットルを滴下し、メタノールの還流下で2時間攪拌し、次いで周囲

温度において15時間攪拌する。この反応媒体を氷中に注ぎ、生成物が沈殿するのが観察された。乾燥後に、所期の化合物10.3gが得られた。

Rf=0.45 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

IR (CHCl₃)

C=O 1738 cm⁻¹

芳香族+NO₂ 1610、1552 cm⁻¹

工程B: カップリング

2, 6-ジニトロ-4'-フェニルメトキシ (1, 1'-ビフェニル) -4-カルボン酸メチル

前の工程で得られた生成物10gをジメチルホルムアミド100ミリリットル中に含有させた混合物を不活性雰囲気下において製造例6の生成物8.4g及び銅15.12gと混合し、次いで攪拌しながら2時間かけて温度を20℃から120℃にし、120℃に30分間保つ。粗製反応生成物を濾過した後に、反応媒体を氷と水との混合物中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比8:2の混合物) にかける。こうして所期の化合物9.1gが得られた。

Rf=0.46 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR (CDCl₃, 200MHz)

4 (s) COOMe

7~7.15 Ph-O

7.35 Ph-CH₂-O

8.5 COOMeのオルト2H

5 Ph-CH₂-O

工程C: 脱保護

2, 6-ジニトロ-4'-ヒドロキシ (1, 1'-ビフェニル) -4-カルボン酸メチル

前の工程で得られた生成物1.3gにトリフルオル酢酸11ミリリットルを添

加し、酢酸の還流下で1時間30分攪拌する。この反応媒体を水と水との混合物中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比7：3の混合物）にかける。こうして所期の化合物330mgが採集された。

Rf=0.42（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

NMR（CDCl₃、200MHz）

- 3.98（s） COOMe
- 6.8～7.1 芳香族4H
- 8.49 COOMeのオルト2H

工程D：還元

2,6-ジニトロ-4'-ヒドロキシ（1,1'-ビフェニル）-4-メタノール

前の工程で製造した化合物330mgから出発して例5の工程Bと同等の態様で方法を実施する。シリカを用いたクロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比7：3の混合物）によって精製した後に、所期の化合物71.8mgが得られた。

Rf=0.45（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

融点=156～158℃

NMR（DMSO、250MHz）

- 4.69（d） Ph-CH₂OH
- 5.73（t） Ph-CH₂OH
- 6.81及び7.05 AA'BB' Ph-O-
- 8.15（s） H₃、H₅
- 9.82（s） 移動性1H

例31：2-アミノ-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ（1,1'-ビフェニル）-4-メタノール

例30において製造した化合物300mgをテトラヒドロフラン6ミリリットル中に含有させた混合物を不活性雰囲気下においてシクロヘキサン0.64ミリリットル及びPd（OH）₂30mgと混合し、周囲温度において3時間攪拌し

、次

いでテトラヒドロフランの還流下で16時間攪拌する。濾過した後、テトラヒドロフランを蒸発させ、反応媒体を酢酸エチル中に取り出し、有機相を2N塩酸で抽出する。酸相を2N苛性ソーダで塩基性pHに調節し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮する。こうして得られた粗製生成物をクロロホルムから再結晶する。こうして所期の化合物26mgが得られた。

Rf=0.11 (ジクロルメタン+メタノール、比95:5)

融点=158℃

NMR (DMSO、250MHz)

4.44 (ws)	Ph-CH ₂ -OH
5.02 (ws)	NH ₂
5.30 (ws)	移動性H
5.73 (t)	Ph-CH ₂ -OH
6.83 (d) 及び 6.98 (d)	
6.91 (ws) 及び 6.93 (ws)	H ₃ 、H ₅ CH ₂ -OH
9.57 (s)	移動性1H

例32: 2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ヨード-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: アミノ化ビフェニルの沃素化

2-ブロム-4'-[[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-6-ヨード-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

例19の工程Aで製造した化合物2.69gをクロロホルム50ミリリットル中に含有させた溶液に沃素4gを添加し、次いで亜硝酸t-ブチル1.05ミリリットルを滴下し、この反応媒体を還流下で1時間30分攪拌する。過剰分の沃素をチオ硫酸ナトリウム溶液で中和した後に、反応媒体をクロロホルムで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。粗製生成物をカラムを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比99:1の混合物)によって精製する。所期の化合物3.075gが得られた。

R f = 0.70 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比80:20)

NMR (CDCl₃, 250MHz)

0.25 s	Si (CH ₃) ₂
1.01 s	Si - C (CH ₃) ₃
3.94 s	COOCH ₃
6.96 AA'BB'	Ph-O
8.29 d 及び 8.52 d	H ₃ , H ₃

工程B:還元

2-ブロム-4'-[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]-6-ヨード-(1,1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で製造したエステル160mgをトルエン2ミリリットル中に含有させた溶液に不活性雰囲気下で-70℃においてジイソブチルアルミニウム/n-ブチルリチウム/トルエン/n-ヘキサンの即時調合溶液2当量を添加し、-70℃において3時間攪拌し、硼水素化ナトリウム19.4mgをメタノール0.5ミリリットル中に含有させた混合物を添加する。氷浴の外側で45分間攪拌した後、反応媒体を氷冷水中に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出する。乾燥させ、次いで減圧下で蒸発させた後に、得られた粗製生成物をクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比98:2の混合物、次いで比95:5の混合物)によって精製する。所期の化合物141mgが得られ、これをそのまま次の工程で用いた。

R f = 0.48 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

工程C:フェノールの脱保護

2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-ヨード-(1,1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で得られた生成物141mgから出発して例11の工程Bにおけるのと同様の態様で操作を実施する。所期の化合物81mgが得られた。

R f = 0.26 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比7:3)

NMR

4. 49 d $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OH}$ 5. 40 t $\text{CH}_2\text{O}\underline{\text{H}}$ 7. 65 及び 7. 88 d H_3 、 H_5

6. 8~6. 92 AA'BB' Ph-OH

9. 58 Ph-OH

例33: 2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピニル]- (1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: 臭素化ジアリールとプロパルギルアミンとのカップリング

2-ブロム-6-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-4'-[[(1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ]- (1, 1'-ビフェニル)-4-カルボン酸メチル

例32の工程Aで得られた化合物226. 7mgをDMF4ミリリットル中に含有させた不活性雰囲気下の溶液にジエチルアミン2ミリリットル、沃化銅4mg、テトラキスパラジウム24mg及びプロパルギルアミン0. 07ミリリットルを添加し、次いでこの反応媒体を30分間還流し、次いで氷冷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させ、クロマトグラフィー（溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比60:40の混合物）によって精製する。

所期の化合物82. 3mgが得られた。

Rf=0. 49 (酢酸エチル100%)

NMR (CDCl₃, 250MHz)

0. 23 s Si (CH₃)₂1. 00 s Si-C (CH₃)₃2. 08 s N (CH₃)₂3. 29 s ≡C-CH₂-N3. 95 s COOCH₃

6. 90及び7. 17 AA'BB' Ph-O

8. 12 d 及び 8. 24 d H_3 、 H_5

工程B: 還元及び脱保護

2-ブロム-4'-ヒドロキシ-6-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピニル]- (1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程で得られた生成物367mgから出発して例32の工程B及びCと同等の態様で操作を実施する。所期の化合物A 35mg及び化合物B {R₃ = CH(

OH)n-Bu, R_f = 0.36 (ジクロルメタン+メタノール、比9:1)} 44mgが得られた。

化合物A:

R_f = 0.25 (ジクロルメタン+メタノール、比9:1)

NMR (DMSO, 250MHz)

1.98 s	N (CH ₃) ₂
3.29 s	≡C-CH ₂ -N
4.50 d	CH ₂ OH
5.38 t、移動性	CH ₂ OH
6.80及び7.05 AA'BB'	Ph-O
7.44 d 及び7.62 d	H ₃ 、H ₅
9.51 移動性H	Ph-OH

化合物B: 2-ブロム-α-ブチル-4'-ヒドロキシ-6-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピニル]- (1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

NMR (CDCl₃, 250MHz)

0.92 t	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂
1.36 m (4H)	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
1.76 m	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
2.09 s	N (CH ₃) ₂
3.30 s	≡C-CH ₂ -N
4.63 dd	CH (n-Bu) OH
5.38 t、移動性	CH ₂ OH
6.82及び7.14 AA'BB'	Ph-OH
7.44 d 及び7.61 d	H ₃ 、H ₅

例34: 2-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-4'-ヒドロキシ-6-ニトロ-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

例18の工程Cで製造した化合物474. 5mgから出発して例33の工程A及びBと同等の態様で操作を実施する。所期の化合物33mgが得られ、エチルエーテルから再結晶した。

Rf=0.14 (CH₂Cl₂+MeOH、比90:10)

NMR (DMSO、250MHz)

1. 99 s	N (CH ₃) ₂
3. 29 s	≡C-CH ₂ -N
4. 59 d	CH ₂ OH
5. 52 t	CH ₂ OH
6. 79及び7. 08 d AA'BB'	Ph-O
7. 71 及び7. 71 d	H ₃ 、H ₅
9. 12 ws 移動性H	Ph-OH

例35: 4, 4"-ジヒドロキシ-(1, 1': 2', 1"-テルフェニル)-5'-メタノール

工程A: 脱メチル

4, 4"-ジヒドロキシ-(1, 1': 2', 1"-テルフェニル)-5'-カルボン酸メチル

4, 4"-ジメトキシ-(1, 1': 2', 1"-テルフェニル)-5'-カルボン酸メチル {「J. Med. Chem.」(1989) 32、1814~1820に従って製造される化合物} 2.7gをジクロルメタン30ミリリットル中に含有させた混合物を不活性雰囲気下において-30℃に冷却し、トリブロムボラン2.7ミリリットルを添加し、-30℃において16時間攪拌する。この反応媒体を飽和酢酸ナトリウム溶液で希釈し、水性相を酢酸エチルで抽出し、次いで有機相を乾燥させ、次いで蒸発させる。粗製反応生成物をシリカを用いたクロマトグラフィー(溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比70:30の混合物)にかける。こうして所期の化合物814mgが得られた。

R f = 0.31 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1:1)

工程B: アセチル化及び還元

4, 4''-ジヒドロキシ- (1, 1' : 2', 1''-テルフェニル) - 5' - メタノール

前の工程で得られた生成物260mgをピリジン8ミリリットル中に含有させた混合物を不活性雰囲気下において0℃に冷却し、無水酢酸0.08ミリリットル

を添加し、0℃において20分間攪拌し、次いでピリジンを減圧下で蒸発させる。得られた粗製反応生成物340mgを次の還元反応に直接用いる。

前記粗製生成物340mgをテトラヒドロフラン6ミリリットル中に含有させた混合物を不活性雰囲気下において0℃に冷却し、LiAlH₄ 96mgを添加し、0℃において30分間攪拌する。この媒体を酢酸エチルと水との混合物中に希釈し、水性相を酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させ、残渣をシリカを用いたクロマトグラフィー (溶離剤はシクロヘキサンと酢酸エチルとの比80:20の混合物) にかける。こうして所期の化合物66mgが得られた。

R f = 0.31 (シクロヘキサン+酢酸エチル、比1:1)

融点 = 214℃

IR (Nujol法)

C=O なし

OH/NH 可能な吸収

芳香族 1610、1590、1516 cm⁻¹

例36: 2, 6-ジクロール-4'-ヒドロキシ-5'-(フェニルメチル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

工程A: 脱保護+転移

2, 6-ジクロール-4'-ヒドロキシ-5'-(フェニルメチル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-カルボキサルデヒド

例24の工程Dにおいて得られたベンジル化ジフェニル522mgとトリフルオル酢酸10ミリリットルとから成る混合物を1時間30分加熱還流する。この

反応媒体を水100ミリリットル中に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー（溶離剤はメタノールと水との比60：40の混合物、次いで比80：20の混合物）によって精製する。所期の化合物152mg及び脱ベンジル同族体147mgが得られた。

Rf = 0.21（シクロヘキサン+酢酸エチル、比80：20）

NMR (CDCl₃, 200MHz)

4.05	s		C $\underline{\text{H}}_2$ Ph	
7.05	m	2H	H ₂ '、H ₆	
6.95	d	1H	H ₃ '	
7.5	7.2	m	5H	ベンジル
7.8	s	2H		H ₃ 、H ₅
9.95	s	1H		CHO

工程B：還元

2, 6-ジクロルー4'-ヒドロキシ-5'-(フェニルメチル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-メタノール

前の工程のアルデヒド140.4mgから出発して例2と同等の態様で操作を実施して、所期の化合物58mgが得られた。

Rf = 0.27（シクロヘキサン+酢酸エチル、比7：3）

NMR (CDCl₃, 200MHz)

4. 03	s	2H	C $\underline{\text{H}}_2$ Ph	
7. 03	m	2H	H ₂ '、H ₆ '	
6. 86	d	1H	H ₃ '	
7. 16	7. 34	m	5H	ベンジル
7. 39	s	2H	H ₃ 、H ₅	
4. 68	ws	2H	C $\underline{\text{H}}_2$ OH	
1. 86	ws	1H	Ph—O $\underline{\text{H}}$	
4. 89	ws	1H	C $\underline{\text{H}}_2$ OH	

適当な化合物から出発して上記の例と同様の態様で操作することによって、次の化合物を製造した。

例37：2-ブロム-6-[[4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] ヒドロキシメチル] -4'-ヒドロキシ- (1, 1'-ビフェニル) -4'-メタノール

$Rf = 0.19$ ($CH_2Cl_2 + MeOH$ 、比8:2)

例38：[6-ブロム-4'-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) - (1, 1'-ビフェニル) -2-イル] - [4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] メタノン

$Rf = 0.16$ ($CH_2Cl_2 + MeOH$ 、比9:1)

例39：6'-ブロム-4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] -4''-ヒドロキシ- (1, 1':2', 1''-テルフェニル) -4'-メタノール

$Rf = 0.13$ ($CH_2Cl_2 + MeOH$ 、比9:1)

例40：4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] -4''-ヒドロキシ-6'-ニトロ- (1, 1':2', 1''-テルフェニル) -4'-メタノール

$Rf = 0.11$ ($CH_2Cl_2 + MeOH$ 、比9:1)

例41：6'-クロル-4, 4''-ジヒドロキシ- (1, 1':2', 1''-テルフェニル) -4'-メタノール

$Rf = 0.36$ ($CH_2Cl_2 + MeOH$ 、比9:1)

製薬組成物

次の一般的処方に相当する錠剤を調製した。

- ・例7の化合物 50mg
- ・賦形剤 120mg / 1錠にするのに充分な量

(賦形剤の詳細：タルク、澱粉、ステアリン酸マグネシウム)

本発明の化合物の薬理学的研究

ラットの子宮のエストロゲン受容体 (ROR) :

24時間前に去勢しておいた体重280~300gの雌のラットを犠牲にし、子宮を取り出し、次いでテフロンガラスポッター (Potter) を用いてBS緩衝液

{10 mM トリス (Tris)、0.25 M ショ糖、HCl、pH 7.4} 中 (BS 10 ミリリットルにつき組織 1 g) で 0℃ においてホモジネートする。次いでこのホモジネート物を 0℃ において超遠心分離 (209000 G × 30 分) する。こうして得られた上澄み液のアリクウォットを、一定濃度 (2.5×10^{-9} M) のトリチウム化エストラジオールと共に、未標識エストラジオール又は未標識被検化合物のいずれかが段階的に大きくなる濃度 (未標識エストラジオールについては $0 \sim 1000 \times 10^{-9}$ M、未標識被検化合物については $0 \sim 25000 \times 10^{-9}$ M) で存在する下で 0℃ において 24 時間インキュベートする。次いでそれ

ぞれのインキュベート物について、結合したトリチウム化エストラジオールの濃度 (B) を、炭素-デキストラン吸着法によって測定する。

ヒトのエストロゲン受容体 (HOR)

N.R.WEBB らによって報告された一般的方法 {「Journal of Methods in Cell and Molecular Biology」(1990 年) 第 2 巻、第 4 号、173～188 頁} [ヒトのホルモン受容体、例えばヒトグルココルチコイド受容体の発現のためのその利用は報告されている {G.SRINIVASAN ら、「Molecular Endocrinology」(1990 年) 第 4 巻、第 2 号、209～216 頁}] に従った昆虫バキュロウイルス細胞系における過剰発現によって、組換え型ヒトエストロゲン受容体を含有させた SF9 細胞の細胞質ゾル抽出物を得る。

L.TORA ら {「The EMBO Journal」(1989 年) 第 8 巻、第 7 号、1981～1986 頁} によって発現ベクター-HEGO に記載された cDNA フラグメントを含有し、400 位にグリシンについての野生型ヒトエストロゲン受容体のための暗号付け領域を持つ組換え型バキュロウイルスを生じさせるために、BaculoGold Transfection Kit (PharMingen、参照番号 21000K) を用いる。

こうして得られた組換え型ウイルスを、前記の既知の方法に従って SF9 昆虫細胞 (ATCC CRL 1711) にエストロゲン受容体を発現させるために用いる。

175 cm² 「ファルコン (Falcon)」フラスコ内の牛胎児血清 (FCS) 10% 及びゲンタマイシン 50 μg/ミリリットルを補給した TNM-FH 「シグ

マ (SIGMA) 」培地中で 2×10^7 個の SF9 細胞を培養する。感染及び続いての 27°C において $40 \sim 42$ 時間のインキュベーションの後に、細胞を溶解緩衝液 (トリス 20mM — HCl 、 $\text{pH} 8$ 、 EDTA 0.5mM 、 DTT 2mM 、グリセロール 20% 、 KCl 400mM) 1 ミリリットル中に凍結—解凍サイクルで溶解させ、このサイクルをさらに 2 回繰り返す。組換え型ヒトエストロゲン受容体を含有する上澄み液を 0.5 ミリリットルの用量で液体窒素中に保つ。

この上澄み液を、一定濃度 (T) のトリチウム化エストラジオールと共に、未標識エストラジオール又は未標識被検化合物のいずれかが段階的に大きくなる濃

度 (未標識エストラジオールについては $0 \sim 1000 \times 10^{-9}\text{M}$ 、未標識被検化合物については $0 \sim 25000 \times 10^{-9}\text{M}$) で存在する下で 0°C において 24 時間 (長い t) 又は 3 時間 (短い t) インキュベートする。次いでそれぞれのインキュベート物について、結合したトリチウム化エストラジオールの濃度 (B) を、炭素デキストラン吸着法によって測定する。

相対的結合親和性 (RBA) の計算

次の 2 つの曲線を描く：未標識参照ホルモンの濃度の対数の関数として又は未標識被検化合物の濃度の関数としての結合したトリチウム化ホルモンの百分率 ($100 \times B/B_0$)。

$$\begin{aligned} \text{式 } I_{50} &= 100 (B_0 / B_0 + B_{50} / B_0) / 2 \\ &= 100 (1 + B_{50} / B_0) / 2 \\ &= 50 (1 + B_{50} / B_0) \end{aligned}$$

{ここで、 B_0 は未標識化合物の不在下において結合したトリチウム化ホルモンの濃度であり、

B は濃度 X の未標識化合物の存在下において結合したトリチウム化ホルモンの濃度であり、

B_{50} はヒトの受容体についての大過剰 ($1000 \times 10^{-9}\text{M}$) の未標識参照ホルモンの存在下で濃度 (T) においてこのトリチウム化ホルモンのインキュベーションの間に結合したトリチウム化ホルモンの濃度である}

の直線を決定する。

直線 I_{50} と曲線との交点から、未標識参照ホルモン及び未標識被検化合物の、これらが受容体に対するトリチウム化ホルモンの結合を50%抑制する濃度（未標識参照ホルモンについてはCH、未標識被検化合物についてはCX）を評価することができる。

被検化合物の相対的結合親和性（RBA）は、次式によって計算される：

$$RBA = 100 \times (CH) / (CX)$$

次の結果が得られた。

例	ROR	HOR エストラジオール=100	
		短い t	長い t
例2	12.5	425	74
例24	3	104	35
例30	2	24	5
例26	—	—	5.5
例1	—	—	5.5
例6	—	—	4.5
例25	—	12	5
例13	0.8	24	7.5
例28	2	33	8
例29	0.15	—	0.6
例4	4	—	22
例18	5	—	34
例36	8	—	0.07
例7	9.5	—	50

結論：

被検化合物の内のあるものは、エストラジオールの42.5%までの範囲となり
得る親和性を有しており、このことはこの類の分子については新たな事実である

。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No. PCT/FR 97/86183	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/855 A61K31/11 A61K31/085 A61K31/09 A61K31/05 C07C43/135 A61K31/10 A61K31/40 C07C39/367 C07C47/57 C07C43/23 C07C39/15 C07C39/373 C07C215/74 C07C215/54 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K C07C C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Extensive data base consulted during international search (name of data base and, where practical, search terms used)							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 327 (C-1073), 22 June 1993 & JP 05 032579 A (BANYU PHARMACEUTICAL), 9 February 1993, see abstract					1,10,11	
X	CHEMISCHE BERICHTE. vol. 111, no. 4, 1978, WEINHEIM, DE. pages 1323-1329, XP002016695 G. HAFELINGER, ET AL.: "Untersuchungen zur Anwendbarkeit der Mesitylgruppe als Ringstrom-Anisotropieeffekten, II. Substituenteneffekt bei p-substituierten Mesitylbenzolderivaten" see compounds 15,16 --- --- ---					1,16	
-/-							
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.							
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document not published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claimed or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relevant to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search 28 April 1997				Date of mailing of the international search report 23.05.97			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 3118, Patenklaan 2 NL - 1200 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016				AUTHENTIC officer English, R			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1. International Application No.
PCT/FR 97/00183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 6	C07C323/36	C07C205/26
	C07C217/20	C07C217/22
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, no. 7, July 1961, LETCHWORTH, GB, pages 2898-2902, XP002016696 A. DIBBO, ET AL.: "The synthesis of thyroxine and related compounds. Part XVII. The preparation of some additional compounds related to thyroxine" see page 2898, line 31 - line 32 ---	16
A	RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, vol. 72, no. 8, August 1953, AMSTERDAM, NL, pages 774-780, XP002016690 N.P. BUU-HOI, ET AL.: "Analogues de la p-hydroxypropionophénone dans la série du biphényle" see compounds II - IV, VII ---	1,16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the recapitulation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combinations being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2918 Patenthaus 2 NL - 2200 HH Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3060, Telex 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorised officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 97/00183

C/Continued DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
A	FR 2 189 036 A (BOOTS) 25 January 1974 see examples	1,16
A	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 5, May 1973, WASHINGTON, DC, US, pages 498-493, XP002016691 J.S. KALTENBROWN: "4- and 5-Aryl-1-naphthaleneacetic acids as antiinflammatory agents" see compounds 22	15
A	--- HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 58, no. 1, 29 January 1975, BASEL, CH, pages 268-278, XP002016692 A. FRANKE, ET AL.: "p-Substituierte beta-Methyl-Zimtsäurederivate" see compounds 78,81	16
A	--- BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 30, no. 9, December 1957, TOKYO, JP, pages 958-961, XP002016698 T. SATO, ET AL.: "Destrogenic biphenyls. IV. 3'-Alkyl-4-methoxybiphenyl-4'- carboxylic acids" see compounds II, XII a-c	16

From PCT/ISA/22B Extracts of record sheet (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 a. International Application No.
 PCT/FR 97/00183

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2189036 A	25-01-74	GB 1396726 A	04-05-75
		AR 211769 A	15-03-78
		AT 329836 B	26-04-76
		AU 5706173 A	19-12-74
		BE 800951 A	17-12-73
		CA 1012151 A	14-06-77
		CH 584189 A	31-01-77
		DE 2329125 A	03-01-74
		JP 49061144 A	13-06-74
		LU 67781 A	16-08-73
		NL 7308349 A	18-12-73
		SE 409855 B	10-09-79
		US 3969402 A	13-07-76
		US 4048332 A	13-09-77
		US 4153807 A	08-05-79
		ZA 7304053 A	29-05-74

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	シーマコード (参考)
C 0 7 C	29/32	C 0 7 C	29/32
	39/15		39/15
	39/367		39/367
	43/23		43/23
	47/57		47/57
	201/12		201/12
	205/26		205/26
	213/02		213/02
	215/54		215/54
	215/74		215/74
	323/20		323/20